

# Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 22, Número 3, Jul-Set 2012

## **EDITORIAL**

- 75 **Lipoenxertia em pacientes com câncer de mama: o ovo da serpente?**

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

- 77 **Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama no climatério: um estudo caso-controle**
- 83 **Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo no Hospital Universitário de Brasília**
- 90 **Tromboprolaxia em pacientes com câncer de mama com catéter totalmente implantável para quimioterapia**
- 95 **Predição de metástase axilar no câncer de mama inicial de acordo com o subtipo imunoistoquímico**

## **ARTIGO DE REVISÃO**

- 100 **Ressonância magnética das mamas: revisão da literatura**

## **RELATO DE CASO**

- 105 **Leiomiossarcoma primário de papila mamária: relato de caso**



**BH**  
**2013**  
**EU VOU**



**XVII** CONGRESSO  
BRASILEIRO DE  
**Mastologia**

*Belo Horizonte - 2013*

CÂNCER DE MAMA: NA DIREÇÃO DE  
UMA ABORDAGEM PERSONALIZADA

**Faça sua inscrição e garanta descontos especiais através do site:  
[www.cancerdemama2013.com.br](http://www.cancerdemama2013.com.br)**

### **Temas Principais**

- Genética e Prevenção
- Nova Classificação Molecular do Câncer de Mama
- Integração entre Perfis de Expressão Gênica e a Prática Clínica
- Tumor Triplo Negativo e Perspectivas Terapêuticas
- Evidências e estratégias para melhorar a sobrevida na doença metastática
- Evidências atuais para o rastreamento do Câncer de Mama
- Controvérsias e atualidades na Cirurgia do Câncer de Mama
- Cirurgia Mamária Corretiva e Reparadora
- Radioterapia: Avanços e Controvérsias
- Novas Fronteiras do Tratamento Sistêmico
- Atualização em Imaginologia Mamária
- Curso de Biologia Molecular
- Curso de Cirurgia Oncoplástica
- Fórum de Pesquisa Clínica em Câncer de Mama

**16 a 19 de outubro - Minascentro - Belo Horizonte/MG**  
**[www.cancerdemama2013.com.br](http://www.cancerdemama2013.com.br)**



# Revista Brasileira de Mastologia

Volume 22, Número 3, Jul-Set 2012

---

## Editora

Marianne Pinotti

---

## Editores Associados

Jurandyr Moreira de Andrade

---

## Editores Técnicos

Luciana Jansen de Oliveira Figueiredo

Edna Therezinha Rother

---

## Corpo Editorial Nacional

Afonso Celso Pinto Nazário

Afrânio Coelho de Oliveira

Anastácio Berretini Júnior

Ângela Flávia Logullo

Ângelo Gustavo Zucca Matthes

Antônio Carlos Buzaid

Antônio Figueira Filho

Antonio Luiz Frasson

Benedito Borges da Silva

Carlos Gilberto Crippa

Carlos Henrique Menke

Carlos Marino Cabral Calvano Filho

César Cabello dos Santos

Cícero Urban

Dalton Ivan Steinmacher

Daniel Guimarães Tiezzi

Diógenes Luiz Baségio

Eduardo Blanco Cardoso

Eduardo Martella

Ézio Novais Dias

Fatima Aparecida Bottcher Luíz

Fernando Cotait Maluf

Flávio Spinola de Castro

Flora Firgerman

Francisco Cyro R. Campos Prado Filho

Franklin Fernandes Pimentel

Gil Facina

Henrique Moraes Salvador Silva

Hiram Silveira Lucas

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

Ivo Carelli Filho

José Antônio Ribeiro Filho

José Ricardo Paciência Rodrigues

Juarez Antônio de Sousa

Lincon Jo Mori

Linei Urban

Luiz Carlos Teixeira

Luiz Fernando Guimarães Filho

Luiz Henrique Gebrim

Marcelo Madeira

Marcelo Gennari Boratto

Marcos Desidério Ricci

Maria do Carmo Assunção

Mário Gáspare Giordano

Maurício Augusto S. Magalhães Costa

Mychely Fernandes Rêgo

Paulo Hoff

Rafaela Cecílio Sahium

Rene Aloísio da Costa Viera

Roberto Alfonso Arcuri

Roberto Filassi

Rodrigo Gonçalves

Rubens Murilo de Athayde Prudêncio

Ruffo de Freitas Júnior

Sônia Luisa de Almeida Freitas

Suzan Goldman

Verenice Pereira Ventura Prudêncio

Victor Celso Nogueira Fonseca Filho

---

## Corpo Editorial Internacional

Barry C. Lembersky

Benjamin O. Anderson

Daniele Montrucoli

Edgardo Tisiano Luis Bernardello

Fernando Schmitt

Gail Lebovic

Juan Luis Uriburu

Julio Ibarra

Paolo Veronesi

Pietro Caldarella

Virgilio Sacchini

## Ex-presidentes

Alberto L. M. Coutinho (1959-61)  
Jorge de Marsillac (1962-63)  
Eduardo Santos Machado (1964-65)  
Carlos Zanotta (1966-67)  
Alberto L. M. Coutinho (1968-69)  
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)  
João Luiz de Campos Soares (1972-73)  
Jorge de Marsillac (1974-75)  
Alberto L. M. Coutinho (1976-77)  
João Sampaio Góes Júnior (1978-82)  
Hiram Silveira Lucas (1982-86)  
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)  
Antonio Figueira Filho (1989-92)  
Marconi Luna (1992-95)  
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)  
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)  
Ezio Novais Dias (2001-04)  
Diógenes L. Basegio (2005-07)  
Carlos Ricardo Chagas (2008-10)



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

## Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)  
Tels.: (21) 2262-7306 (21) 220-7111 Fax: (21) 2524-6227  
E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

## EXPEDIENTE

**Revista Brasileira de Mastologia**, ISSN 0104-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

Permitida à reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

A **Revista Brasileira de Mastologia** é indexada na base de dados LILACS.

**Fundador:** Antônio Figueira Filho

**Tiragem:** 2.000 exemplares

**Secretaria - endereço para correspondência:** Rua Mato Grosso, 306, Cj. 1611, Higienópolis – São Paulo (SP) – CEP 01239-040

**Assinaturas nacionais e internacionais e publicidade:** Sociedade Brasileira de Mastologia - Telefone: (21) 2220-7711

## Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

**Triênio 2011-2013**

**Fundador:** Alberto L. M. Coutinho  
Presidente: Carlos Alberto Ruiz (SP)  
Vice-Presidente Nacional: José Luiz Pedrini (RS)  
Vice-Presidente Sul: Vinicius M. Budel (PR)  
Vice-Presidente Sudeste: Gabriel de Almeida da Silva Jr. (MG)  
Vice-Presidente Centro-Oeste: Rodrigo Pepe Costa (DF)  
Vice-Presidente Nordeste: Maurício de Aquino Resende (SE)  
Vice-Presidente Norte: Ewaldo Luzio Fôro de Oliveira (PA)  
Secretário Geral: Eduardo Camargo Millen (RJ)  
Secretário Adjunto: Augusto Tufi Hassan (BA)  
Tesoureiro Geral: Mônica Vieira M. Travassos Jourdan (RJ)  
Tesoureiro Adjunto: Ivo Carelli Filho (SP)  
Diretor da Escola Brasileira de Mastologia: Ruffo de Freitas Jr. (GO)  
Editor da Revista Brasileira de Mastologia: Marianne Pinotti (SP)  
Assessoria Especial: Guilherme Novita Garcia (SP)  
Luciana Naira de Brito Lima (RN)  
Paulo Roberto Pirozzi (SP)  
Rafael Henrique Szymanski Machado (RJ)  
Roberto Kepler da Cunha Amaral (BA)

PRODUÇÃO EDITORIAL



Uma empresa do Grupo ZP

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César  
São Paulo/SP - CEP 01415-000  
Tel.: 55 11 2978-6686  
www.zepellini.com.br

# SUMÁRIO

## EDITORIAL

## ARTIGOS ORIGINAIS

- 75** Lipoenxertia em pacientes com câncer de mama: o ovo da serpente?  
*Cícero Urban*
- 77** Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama no climatério: um estudo caso-controle  
*Plasma Levels of vitamin D and the breast cancer during the climacteric: a case-control study*  
*Melissa Quirino Souza e Silva, Viviane Ferreira Esteves, Laura Zaiden e Ferreira Pinto, Arnaldo César Couto, Claudia Cardoso Netto, Roberto Vieira, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro*
- 83** Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo no Hospital Universitário de Brasília  
*Evaluation of the HER2 positivity rate and the influence of three types of breast biopsy in immunohistochemistry result in women with invasive breast cancer at the Brasília's University Hospital*  
*Tatiane Oliveira Borges, Maria de Fátima Brito Vogt, Fernanda Cristina Afonso Salum, Carlos Marino Cabral Calvano Filho, Miriam da Silva Wanderley, Alberto Carlos Moreno Zaconeta, João Carlos Félix Souza*
- 90** Trombopprofilaxia em pacientes com câncer de mama com catéter totalmente implantável para quimioterapia  
*Thromboprophylaxis in patients with breast cancer who underwent placement of totally implantable catheter for chemotherapy*  
*Esmálio Barroso de Oliveira, Maurício Aguiar reis, Ana Luisa de Rezende Almeida, Ivan de Rezende Almeida, Antônio Vinicius de Oliveira Ferreira, Sabas Carlos Vieira*
- 95** Predição de metástase axilar no câncer de mama inicial de acordo com o subtipo imunoistoquímico  
*Prediction of metastatic axillary in early breast cancer according to the immunohistochemical subtype*  
*Helio Rubens de Oliveira Filho, Maria Carolina Formigoni, Lucia Maria Martins Zuliani, Marcia Antunes Chico de Oliveira, Jose Roberto Filassi, José Aristodemo Pinotti, Edmund Chada Baracat, Marcos Desiderio Ricci*
- 100** Ressonância magnética das mamas: revisão da literatura  
*Breast magnetic resonance: review of literature*  
*Juliana Therezinha Fajoses Gonçalves, Wagner Antônio Paz, Kerstin Kapp Rangel*
- 105** Leiomiossarcoma primário de papila mamária: relato de caso  
*Primary leiomyosarcoma of the mammary papilla: report of a case*  
*Carla Jeronimo Fingerhut, Juliana de Souza Santos, Vinicius de Barros Fernandes, Enéas Leandro Resende, Amílcar Castro de Mattos, Carlos Alberto Menossi*

## ARTIGO DE REVISÃO

## RELATO DE CASO

## Perfis Personalizados do Câncer de Mama - Symphony



A biologia do câncer de mama é única para cada mulher. Não existem dois tipos iguais de câncer de mama, o que por vezes pode representar um desafio para o seu médico determinar as melhores opções de tratamento para você. Tradicionalmente, os médicos têm contado com fatores clínicos, como idade, tamanho do tumor, grau do tumor, envolvimento de linfonodos e status do receptor hormonal para tomar decisões de tratamento. Levando em consideração essas informações, os testes da Agendia olham para as características genéticas específicas (RNA) de seu tumor e fornece informações adicionais para ajudar você e o seu médico a identificar melhor um curso específico de tratamento. O personalizado conjunto de testes Symphony fornece ao seu médico informações críticas da biologia do seu tumor - simplesmente, Symphony fornece resultados tão únicos como você.

### Se o teste for...

### É importante saber a informação do resultado do teste, porque...



Se você quer saber a chance do câncer recorrer: MammaPrint® classifica o tumor em baixo risco ou alto risco de recorrência. Para os pacientes de baixo risco, há uma chance de, aproximadamente 10% que o câncer vá se repetir nos próximos dez anos e menos de 1% de benefício da quimioterapia.<sup>1</sup> Pacientes de baixo risco podem esperar que esse risco seja reduzido aproximadamente 50% com a terapia hormonal adjuvante, sem quimioterapia.<sup>2</sup> Por outro lado, para os pacientes de alto risco, há uma chance de, aproximadamente 29% de recorrência do câncer em 10 anos. Pacientes de alto risco podem esperar que o risco seja significativamente reduzido com quimioterapia adjuvante.<sup>2</sup> Se você tem um alto risco de recorrência, então muito provavelmente o seu médico irá recomendar a quimioterapia.<sup>2</sup>

1) FDA Etiqueta – USFDA. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov>. 2) Buyse M, Loi S, van 't Veer LJ, et. al, J Natl Cancer Inst 2006;. 98 (17) :1183-1192



Se você quer saber se a terapia hormonal funcionará para você: TargetPrint® determina o status receptor do seu tumor. Os três receptores são estrogênio (ER + ou -), progesterona (PR + ou -) e HER 2. Os resultados do teste indicam se certos tratamentos serão eficazes - tratamentos tais como: bloqueadores do receptor de estrogênio ou um tipo de terapia com Herceptin, com ou sem quimioterapia.<sup>3</sup>

3) Roepman et al, Clin Cancer Res 2009; 15(22): 7003-7011



Se você quer saber quais terapias ou combinações de terapias funcionarão para você: Blueprint™ classifica o tumor em subtipos moleculares. Tumores com subtipos diferentes respondem de forma diferente a diferentes tipos de tratamentos e combinações de terapia. Os resultados do teste informam ao seu médico quais tratamentos são susceptíveis de serem eficazes - somente a terapia hormonal, combinado hormonal e quimioterapia, combinado hormonal, quimioterapia e terapia do tipo Herceptin ou outras combinações de terapias do tipo Herceptin, ou apenas quimioterapia.<sup>4</sup> Estas opções são confusas, o Blueprint™ fornece informações personalizadas para o seu médico para tratá-lo da forma mais eficaz para o câncer.

4) Krijgsman et al, Breast Cancer Res Treat, DOI 10.1007/s10549-011-1683-z



Se você quer saber quais as opções de tratamento se o tratamento convencional não tem sido eficaz para você: TheraPrint® determina quais formas de terapia alternativas poderiam proporcionar um tratamento eficaz. Talvez você seja candidata a um dos novos medicamentos que estão sob experiência clínica, nos quais você poderia receber se os formulários da terapia revelarem-se ineficaz. TheraPrint® irá fornecer “insights” para o seu médico que ajudando-o a determinar as melhores opções de tratamento.



***O perfil personalizado de câncer de mama, Symphony, fornece ao seu médico a informação genômica mais abrangente disponível no mercado para ajudá-lo a escolher as melhores opções de tratamento para você!***

 **Distribuidor Exclusivo**  
Fone: (12) 3904-2399 Site: [www.suprimed.net](http://www.suprimed.net)

## Lipoenxertia em pacientes com câncer de mama: o ovo da serpente?

**E**mbora a ideia de se transplantar tecido adiposo em cirurgias estéticas e reparadoras da mama não seja recente, o preenchimento de defeitos e os refinamentos após cirurgias conservadoras e mastectomias com a lipoenxertia ainda tem gerado grandes controvérsias.

Como toda mudança de paradigmas na área médica, ela envolve, segundo os filósofos da ciência, três grandes momentos. O primeiro é o da comunicação, que é quando uma nova técnica é apresentada para a comunidade acadêmica. Nesta fase existe uma resistência natural, por parte dos profissionais, a aceitarem o novo. Até porque isto envolve uma mudança não apenas de postura frente a um problema, mas também a necessidade do aprendizado e, no caso de cirurgia, de treinamento específico na área. Aqui o questionamento que se faz é: “devemos fazer?” ou então “é de fato seguro para minhas pacientes?”.

Em um segundo momento, as dificuldades para sua incorporação na prática, ou seja, como trazer o novo para dentro da nossa realidade individual, o “como fazer”. Estrutura física, equipamentos e disponibilidade de profissionais treinados, assim como a relação de custo-benefício, são avaliados aqui. E, por último, a consolidação, quando ninguém mais questiona a necessidade ou as suas indicações, e surge então o imperativo moral do “temos que fazer”, ou então, em uma fase mais avançada, que é o “quando não fazer” ou “quando não indicar”. A cirurgia conservadora e o linfonodo sentinela passaram por tudo isso.

Contudo, com a lipoenxertia a resistência inicial foi pouco presente quando ela foi apresentada, até porque parecia lógico que o enxerto autólogo de gordura lipoaspirada, que era descartado, seria um excelente substituto para os defeitos decorrentes do tratamento oncológico na mama. A preocupação inicial com artefatos de imagem que pudessem mascarar a detecção de um câncer de mama logo provou ser pouco relevante, pois os achados eram menos significativos do que aqueles encontrados nas técnicas tradicionais de mastoplastia, e a ressonância magnética poderia solucionar os casos mais difíceis. A lipoaspiração, utilizando sobretudo a técnica de Coleman, não era também uma grande barreira, até porque as cânulas e a centrífuga são de fácil acesso e os custos não são elevados. Assim, a sua introdução na prática foi relativamente precoce em muitos centros.

Mas, mesmo assim, com todas estas facilidades, ainda não se consolidava e as dúvidas persistiam. Em 2007, a Sociedade Francesa de Cirurgia Plástica, devido à falta de evidências de segurança oncológica, se posicionou de maneira contrária ao uso da lipoenxertia para correção dos defeitos em cirurgia conservadora. A Sociedade Americana de Cirurgia Plástica também se posicionou de maneira semelhante dois anos depois. Os motivos alegados foram que existiam apenas séries pequenas de pacientes, com técnicas não padronizadas e com seguimento irregular. Com isso, não seria possível estabelecer as indicações na prática da lipoenxertia para as pacientes com câncer de mama.

Entretanto, nos últimos anos foram publicados resultados de algumas séries com número maior de pacientes e melhor seguimento. Porém, em sua maioria eram de estudos de coorte retrospectiva, com problemas na seleção de pacientes e, dessa forma, ainda com baixo nível de evidência. O estudo com nível de evidência mais elevado (2b), do Instituto Europeu de Oncologia, demonstrou um risco maior de recidiva local no grupo de pacientes com neoplasia intraepitelial. Entre as 59 pacientes do grupo lipoenxertia e neoplasia intraepitelial, 6 apresentaram recidiva local *versus* 3 no grupo controle ( $p < 0,02$ ), com um seguimento superior a 60 meses. Idade inferior a 50 anos, neoplasia de alto grau,  $ki67 > 14$  e cirurgia conservadora foram outros fatores de risco também encontrados, mas o único estatisticamente significativo foi o  $ki67$ . Não foram reportadas metástases, nem um aumento na incidência de câncer na mama contralateral, sugerindo talvez um efeito local, mais do que sistêmico. Nas pacientes com tumores invasivos, e mesmo naquelas com tumores com comportamento biológico mais agressivo, não surgiram

evidências de riscos sistêmicos ou locais com o uso desta técnica. Vícios de seleção, contudo, podem estar por detrás de destes resultados. Porém, para alguns, já pode representar o ovo da serpente. Até porque já existem estudos em animais demonstrando riscos locais e sistêmicos do ponto de vista oncológico.

O que está claro é que existe uma população ativa de células-tronco mesenquimais no lipospiado, e que esta representa menos de 5% da população celular. Ela é, pelo menos em parte, a responsável por efeitos parácrinos, e que envolvem neoangiogênese, aumento nos fatores de crescimento locais, redução da apoptose e efeitos inflamatórios e quimiotáticos locais. Estes estimulam a modulação da matriz extracelular, bem como a uma ativação das células-tronco na zona receptora. Tudo isto somado, além de ser importante para a reparação local, poderia ter alguma interferência na biologia tumoral e no potencial de recidiva.

O fato é que os resultados até agora continuam inconclusivos e são necessários estudos controlados, com número maior de pacientes e com seguimento de longo prazo. Até o momento existem mais de 2000 pacientes com seus resultados documentados em estudos europeus e americanos, mas em séries que apresentam diversas limitações. Além disso, futuros estudos translacionais também podem melhorar a compreensão dos efeitos locais e sistêmicos com esta técnica. Até lá, pelo menos o grupo de pacientes com neoplasia intraepitelial deve ser alertado destes resultados preliminares que foram apresentados em uma única série na literatura, antes de decidir passar por um procedimento reparador com enxerto autólogo de gordura.

O ovo, contudo, ainda continua fosco, sem que possamos saber com precisão se o que temos é a maior revolução na reconstrução mamária dos últimos 10 anos, ou se realmente estamos cultivando, aos poucos, a serpente das recidivas para algumas pacientes.

**Cícero Urban**

*Mastologista na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças Professor de Bioética e Metodologia Científica no Curso de Medicina e na Pós-Graduação da Universidade Positivo em Curitiba*

# Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama no climatério: um estudo caso-controlado

## *Plasma Levels of vitamin D and the breast cancer during the climacteric: a case-control study*

Melissa Quirino Souza e Silva<sup>1</sup>, Viviane Ferreira Esteves<sup>2</sup>, Laura Zaiden e Ferreira Pinto<sup>3</sup>, Arnaldo César Couto<sup>4</sup>, Claudia Cardoso Netto<sup>5</sup>, Roberto Vieira<sup>6</sup>, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro<sup>7</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Climatério  
Pós-menopausa  
Vitamina D  
Deficiência de vitamina D

### Keywords

Breast neoplasms  
Climacteric  
Postmenopause  
Vitamin D  
Vitamin D deficiency

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25 OHD) e o câncer de mama no climatério. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo caso-controlado com mulheres de 45 a 70 anos atendidas nos ambulatórios de Mastologia e Ginecologia geral do Hospital Materno-Infantil Fernandes Figueira, localizado no município do Rio de Janeiro. Foram selecionados 39 casos incidentes de câncer de mama e 60 controles. As participantes foram submetidas à entrevista para o preenchimento de um questionário estruturado e, em seguida, foi realizada a coleta de sangue para a dosagem de 25 OHD. **Resultados:** Foi observada uma prevalência de 80,8% de hipovitaminose D (<30 ng/mL) entre as participantes do estudo. Em relação à estimativa de risco para carcinoma mamário, o grupo com níveis suficientes de 25 OHD não apresentou diferença com significância estatística do grupo com hipovitaminose D. Porém, na análise das estimativas de risco conforme o *status* menopausal, houve menor chance de exposição e desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres pós-menopausadas com níveis suficientes de 25 OHD (OR 0,53; IC95% 0,12–2,41) do que nas mulheres na pré-menopausa com níveis normais de vitamina D (OR 0,97; IC95% 0,13–8,35) quando comparadas ao grupo com hipovitaminose D. **Conclusão:** Os resultados desse estudo sugerem que a hipovitaminose D entre mulheres pós-menopausadas seja um fator de risco para o câncer de mama durante o climatério. Todavia, ainda são necessários mais estudos que também confirmem essa associação.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between the plasma levels of 25-hydroxyvitamin D and the breast cancer in the climacteric. **Methods:** It is a kind of case-control study with women between 45

Trabalho realizado no Instituto Fernandes Figueira (IFF) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Mestre em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica Mastologista do Hospital São Francisco de Assis (HSFA) – Jacareí (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica Mastologista Chefe do Serviço de Mastologia do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Mestre em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica Ginecologista do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes – Duque de Caxias (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Doutor em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professor Adjunto do Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup>Pós-Doutora em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora Adjunta do Departamento de Bioquímica do Instituto Biomédico/Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup>Doutor em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Chefe do Departamento de Ginecologia e Médico Mastologista do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>7</sup>Doutora em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora dos programas de Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança e de Medicina Clínica aplicada à Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Melissa Quirino Souza e Silva – Avenida Cidade Jardim, 1.865 – Jardim Satélite – CEP 12231-675 – São José dos Campos (SP), Brasil – E-mail: melissaquirino@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: A dosagem da vitamina D foi custeada pela pesquisadora em parceria com o Laboratório Sérgio Franco – DASA – Diagnóstico da América, RJ.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 23/04/2013. Aceito em: 23/04/2013

*until 70 years old attended in clinics of mastology and gynecology of the maternal-infantile hospital Fernandes Figueira, localized in Rio de Janeiro city. Thirty-nine incident cases of breast cancer and 60 controls were selected. The participants were submitted to an interview for filling out of a structured questionnaire and forthwith it was made the swab blood for the dosage of 25 OHD. **Results:** A prevalence of 80.8% of vitamin D deficiency (<30 ng/mL) was spotted among the participants of the study. In relation to the estimate of risk for breast cancer, the group with sufficient levels of 25 OHD did not present difference with significance statistic of the group with vitamin D deficiency. Nevertheless, during the analysis of the estimate of risk according to menopausal status, there were less chance of exposition and development of the breast cancer in postmenopausal women with sufficient levels of 25 OHD (OR 0.53; 95%CI 0.12–2.41) than the premenopausal women with normal levels of vitamin D (OR 0.97; 95%CI 0.13–8.35) when compared to the group with vitamin D deficiency. **Conclusion:** The results of this study suggests that the vitamin D deficiency among postmenopausal women is a factor of risk for the breast cancer during the climacteric. However, more studies are still necessary to confirm this association.*

## Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia maligna mais frequente no mundo e o de maior incidência entre as mulheres<sup>1</sup>. A maior parte dos casos tem caráter esporádico e dessa forma, aspectos nutricionais e de estilo de vida vêm ocupando posição de destaque nas pesquisas sobre a etiologia da doença. Embora com resultados conflitantes, alguns estudos sugerem que a vitamina D estaria envolvida na gênese do carcinoma mamário<sup>2,3</sup>.

Altos níveis séricos de vitamina D estariam associados com uma diminuição no risco de câncer de mama<sup>4</sup>. Mohr et al. avaliaram indivíduos de 175 países e observaram menores taxas dessa neoplasia nas localidades mais próximas da linha do Equador, onde há maior grau de insolação e, portanto, maior produção de vitamina D através da pele<sup>5</sup>. As mulheres com dieta mais rica em vitamina D e cálcio ou que recebem suplementação desses elementos também teriam redução no risco de câncer de mama e câncer em geral<sup>6,7</sup>. Atualmente, a hipovitaminose D pode ser observada em vários locais no Brasil e no mundo. A prevalência da deficiência dessa vitamina varia bastante e os locais com maior latitude ou com clima predominantemente frio geralmente possuem as maiores taxas da doença<sup>8</sup>. Um estudo com 600 homens e 634 mulheres caucasianas acima dos 65 anos apresentou prevalência de 81,6% de hipovitaminose D<sup>9</sup>. Todavia, a hipovitaminose D também tem sido observada em países de clima tropical. Malhotra et al. observaram níveis insuficientes de 25 OHD em 100% de uma amostra de mulheres no menacme residentes na Índia<sup>10</sup>. No Brasil, um trabalho com mulheres menopausadas, portadoras de desgaste ósseo e residentes no município do Rio de Janeiro registrou hipovitaminose D em 66,9% das participantes<sup>11</sup>.

Embora alguns vegetais e alimentos de origem animal sejam fontes de vitamina D, é na epiderme exposta à radiação ultravioleta que a maior quantidade dessa vitamina é produzida. O processo de absorção e ativação da vitamina D envolve vários

órgãos, como intestino, fígado e rins. Outros sítios como as células endoteliais, mamas, pâncreas, glândulas paratireoides, placenta e próstata possuem receptores de vitamina D e também são capazes de ativá-la<sup>12</sup>. Intensidade da exposição solar, medicações, comorbidades hepáticas e/ou renais e a deficiência de estrogênio são fatores capazes de alterar a síntese e a ativação da vitamina D<sup>13</sup>. A idade avançada e a consequente atrofia cutânea também alteram a produção de vitamina D, justificando a maior prevalência da hipovitaminose D nos idosos<sup>14</sup>.

A presença de receptores de vitamina D em múltiplos órgãos associada ao seu mecanismo de ação, que envolve transcrição gênica e síntese de proteínas, tem embasado um número crescente de publicações. Algumas pesquisas apontam a presença de uma associação de risco entre a deficiência dessa vitamina e o desenvolvimento de comorbidades como neoplasias, esclerose múltipla, diabetes, hipertensão arterial, aterosclerose e maior susceptibilidade a infecções microbianas<sup>15</sup>.

Além de atuar na homeostase óssea, regulando a absorção intestinal de cálcio e fósforo, a vitamina D age no epitélio mamário normal controlando o crescimento e a ramificação dos ductos mamários, além da diferenciação da célula mamária na gestação e lactação. Também possui efeitos anticarcinogênicos tais como: bloqueio da progressão do ciclo de crescimento celular neoplásico nos estágios G0/G1; estímulo da diferenciação celular e indução da apoptose de células cancerígenas. Essas ações estão diretamente relacionadas à expressão de genes que regulam o ciclo celular<sup>13</sup>. A vitamina D atua na modulação da transcrição desses genes que codificam proteínas reguladoras da multiplicação celular, como os genes supressores de tumor p21 e p27 e os proto-oncogenes c-fos e c-myc<sup>16</sup>. Dessa forma, acredita-se que polimorfismos do receptor de vitamina D estejam associados ao desenvolvimento do carcinoma mamário<sup>17</sup>.

Com o objetivo de se aprofundar na análise dos fatores de risco do câncer de mama, o presente estudo buscou avaliar

a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e o câncer de mama no climatério.

## Metodologia

Foi desenvolvido um estudo do tipo caso-controle com mulheres no climatério atendidas nos ambulatórios de Mastologia e Ginecologia Geral do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ) no período de abril de 2011 a fevereiro de 2012.

Participaram do estudo 99 mulheres com idades entre 45 e 70 anos, sendo 39 casos e 60 controles. A inclusão de mulheres acima dos 60 anos de idade baseou-se na definição de climatério proposta pelas Sociedades Internacional e Norte Americana de Menopausa<sup>18</sup>. Considerou-se como caso, as mulheres com comprovação histopatológica de neoplasia mamária maligna que não haviam recebido qualquer tipo de tratamento até o momento do recrutamento para a pesquisa. Os controles foram mulheres atendidas no mesmo período de tempo em que foram recrutados os casos, porém, com investigação clínica, laboratorial e radiológica negativas para neoplasias. As mulheres com história pregressa de neoplasia maligna, as portadoras de morbidades que pudessem dificultar a realização da entrevista e as que estavam em uso de suplemento contendo vitamina D foram excluídas do estudo.

Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) e foram submetidas à entrevista para preenchimento de questionário estruturado contendo informações socioeconômicas e clínicas de interesse. No caso das mulheres portadoras de carcinoma mamário, também foram obtidas informações do prontuário médico tais como: tipo histopatológico, estadiamento e *status* do receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP).

A coleta de sangue para a dosagem de 25 OHD foi realizada por técnicos do laboratório do IFF/FIOCRUZ. O material coletado foi armazenado e posteriormente enviado para análise no laboratório Sérgio Franco – DASA/Diagnóstico da América, RJ. A dosagem de 25 OHD foi realizada pelo método de Imunoensaio por Quimioluminescência, utilizando o kit 25-OH Vitamin D, com coeficientes de variação intra e interensaio de 0,5 a 1,5% e 2,6 a 4,6% respectivamente. Foram utilizados como valores de referência para vitamina D os recomendados pela *International Osteoporosis Foundation* (IOF): suficiência – os níveis de 25 OHD maiores que 30; insuficiência – os valores entre 21 e 29 e deficiência - os resultados

inferiores a 20 ng/mL<sup>19</sup>. Consideramos como hipovitaminose D os valores inferiores a 30 ng/mL.

A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher (*two-sided*). A estratégia de modelagem para avaliar a possível associação entre a exposição de interesse e o desenvolvimento de câncer de mama foi realizada pela regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance ajustadas por variáveis selecionadas e seus respectivos intervalos de confiança pelo uso do *software Statistical Package for Social Science* – (SPSS 15.0).

O estudo foi registrado na vice-diretoria de pesquisa do IFF/FIOCRUZ sob o nº 1060/Dpq/2010 e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da mesma instituição em 30 de março de 2011 (nº cadastro FR404919).

## Resultados

Participaram do estudo 99 mulheres, sendo 39 casos e 60 controles. Não foram observadas diferenças significativas envolvendo os dados sócio-demográficos e clínicos dos dois grupos (considerando-se  $p < 0,05$ ). A maior parte, 46,2% dos casos e 53,3% dos controles, encontrava-se na faixa de 50 a 59 anos; não completou o ensino médio (61,5 e 48,3%), era casada (46,2 e 53,3%), residia em área urbana (84,6 e 95%), já utilizou contraceptivos orais (74,4 e 75%), nunca fez terapia de reposição hormonal (82,1 e 72,2%), já havia engravidado ao menos uma vez (97,4 e 90%) e amamentado seus filhos (79,5 e 83%, respectivamente). No quesito cor de pele, em ambos os grupos a maioria das participantes era branca (43,6 e 38,3%) ou parda (43,6% dos casos e 38,3% dos controles, respectivamente). Quanto ao uso de tabaco, o grupo dos casos apresentou maior número de mulheres fumantes (61,5%) que os controles (46,7%). Mais da metade de ambos os grupos encontrava-se na pós-menopausa (66,6% dos casos e 68,3% dos controles).

A análise descritiva dos casos de câncer de mama mostrou que a maior parte das mulheres tinha tumores invasores do tipo carcinoma ductal infiltrante (59%), no estágio I (46,2%) e com RE (61,5%) e RP (56,4%) positivos.

Foi observada uma prevalência de 80,8% de hipovitaminose D (<30 ng/mL). Apenas 19,2% das 99 mulheres do estudo apresentaram níveis séricos suficientes ou normais de 25 OHD (>30 ng/mL). Os valores das dosagens de 25 OHD foram bastante semelhantes em ambos os grupos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Média, desvio-padrão e mediana segundo valores de 25 hidroxivitamina D, Rio de Janeiro, RJ, 2012

Vitamina D (ng/mL)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mediana
Casos (39)	11,8	41,8	24,7	6,6	22,8
Controles (60)	11,3	42,0	24,1	6,4	22,4

Em relação à estimativa de risco, *odds ratio* (OR), para carcinoma mamário, o grupo com níveis suficientes de 25 OHD não apresentou diferença com significância estatística do grupo com hipovitaminose D (Tabela 2).

Analisando as estimativas de risco conforme o *status* menopausal, houve menor chance de exposição e desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres pós-menopausadas com níveis suficientes de 25 OHD (OR 0,53; IC95% 0,12–2,41) do que nas mulheres na pré-menopausa com níveis normais de vitamina D (OR 0,97; IC95% 0,13–8,35) quando comparadas ao grupo com hipovitaminose D (Tabela 3).

## Discussão

Observou-se alta proporção de mulheres, principalmente na pós-menopausa, com níveis inadequados de vitamina D. Mais de 80% das participantes apresentou níveis de 25 OHD inferiores ao limite mínimo recomendado de 30 ng/mL. Alguns estudos brasileiros também encontraram resultados semelhantes, porém com menor prevalência de hipovitaminose D. Saraiva et al. observaram deficiência de 25 OHD superior a 40% em amostra de idosos, de ambos os sexos, residentes na cidade de São Paulo<sup>20</sup>. Outro trabalho que envolveu somente mulheres na pós-menopausa encontrou deficiência de vitamina D em 24% delas<sup>21</sup>. Estudo conduzido na capital mineira com homens e mulheres dos 14 aos 91 anos também demonstrou 24% de níveis insuficientes de vitamina D<sup>22</sup>. Embora o Rio de Janeiro tenha alto grau de insolação durante todo o ano, a maior parte dessa pesquisa transcorreu durante o período

de outono e inverno, o que poderia justificar a alta prevalência de hipovitaminose D entre os casos e os controles. Apesar da maior radiação solar observada nos locais mais próximos da linha do Equador, Binkley et al. tiveram 51% de prevalência de hipovitaminose D em pesquisa realizada com adultos jovens de Honolulu no Havaí<sup>23</sup>. Por outro lado, fatores como idade mais avançada e uso de protetor solar também podem ter influenciado a alta proporção de hipovitaminose D encontrada no presente estudo. Já se sabe que a atrofia cutânea, mais expressiva a partir do início do climatério e com o evento da menopausa, bem como o uso de barreiras cutâneas, como vestimentas e protetores solares, são capazes de diminuir a síntese de 25 OHD pela pele<sup>14,24</sup>.

A hipótese de que a hipovitaminose D esteja associada com o maior risco de desenvolvimento de câncer vem sendo testada através de vários estudos realizados em diversos países. A relação inversa entre os baixos níveis de vitamina D e o câncer colorretal parece já estar bem estabelecida na literatura. Porém, ainda não existe um consenso em relação ao câncer de mama<sup>25</sup>. Há uma grande dificuldade na avaliação dos estudos pela variada metodologia empregada na avaliação do *status* da vitamina D nos indivíduos. Sabe-se que a 25 OHD é a principal forma circulante da vitamina D e que a sua dosagem sérica constitui a melhor maneira de se avaliar a concentração desse hormônio no organismo. A dosagem do calcitriol ou 1,25 hidroxivitamina D (1,25 OHD), principal metabólito ativo da 25 OHD, não é aconselhada porque seus níveis plasmáticos são cerca de cem vezes menores que o de 25 OHD e costumam ficar estáveis mesmo na vigência do hiperparatiroidismo secundário. Além disso, sua meia vida é menor, cerca de seis horas,

**Tabela 2.** Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama, Rio de Janeiro, RJ, 2012

Níveis séricos de Vitamina D	Casos (n=39), (%)	Controles (n=60), (%)	OR Bruta (IC95%)	OR ajustada* (IC95%)
Hipovitaminose (0 a 29 ng/mL)	31 (79,5)	49 (81,7)	1,00	1,00
Suficiência (30 a 100 ng/mL)	8 (20,5)	11 (18,3)	1,15 (0,42–3,17)	0,98 (0,30–3,24)

\*Ajustada por idade, cor da pele, escolaridade, uso de contraceptivos, reposição hormonal, tabagismo, menopausa, gravidez e lactação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 3.** Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama, Rio de Janeiro, RJ, 2012

Níveis séricos de Vitamina D	Pré-menopausa (n=31)				Pós-menopausa (n=68)			
	Casos (n=12), (%)	Controles (n=19), (%)	OR Bruta IC95%	OR ajustada* IC95%	Casos (n=27), (%)	Controles (n=41), (%)	OR Bruta IC95%	OR ajustada** IC95%
Hipovitaminose (até 29 ng/mL)	9 (75,0)	15 (78,9)	1,00	1,00	22 (81,5)	34 (82,9)	1,00	1,00
Suficiência (30 a 100 ng/mL)	3 (25,0)	4 (21,1)	1,12 (0,21–6,14)	0,97 (0,13–8,35)	5 (18,5)	7 (17,1)	1,10 (0,31–3,92)	0,53 (0,12–2,41)

\*Ajustada por idade, cor da pele, escolaridade, uso de contraceptivos, tabagismo, gravidez e lactação.

\*\*Ajustada por idade, cor da pele, escolaridade, uso de contraceptivos, reposição hormonal, tabagismo, gravidez e lactação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

enquanto a de 25 OHD é de duas a três semanas<sup>14,26</sup>. Ainda assim, Janowsky et al. documentaram um efeito protetor da 1,25 OHD contra o carcinoma mamário em mulheres brancas. No entanto, metanálise recente que analisou quatro outros estudos não comprovou tal associação, possivelmente pelo fato da mensuração de 1,25 OHD não ser um bom indicador do *status* de vitamina D<sup>4,27</sup>.

Quanto a possível associação entre níveis inadequados de 25 OHD e câncer de mama, é importante destacar que a maior parte das publicações é composta por trabalhos que foram realizados somente com mulheres na pós-menopausa. Poucas pesquisas envolveram mulheres na pré e pós-menopausa como o presente estudo. Uma importante coorte americana conhecida como *Women's Health Initiative* analisou como desfechos secundários a prevenção de fraturas, a associação entre os níveis basais de 25 OHD e a suplementação de cálcio e vitamina D com o desenvolvimento de câncer colorretal e de mama em mulheres na pós-menopausa. Tanto a suplementação quanto os baixos níveis de 25 OHD não apresentaram associação com o risco de câncer de mama<sup>28</sup>. Outra coorte de mulheres na pós-menopausa também encontrou resultados semelhantes tanto para a 25 OHD quanto para a 1,25 OHD<sup>29</sup>. De forma semelhante a esta pesquisa, Bertone-Johnson et al. realizaram estudo de caso-controle aninhado numa grande coorte de enfermeiras americanas na pré e pós-menopausa. E embora tenham observado que altos níveis de 25 OHD e 1,25 OHD estiveram associados a um menor risco de câncer de mama, os resultados obtidos também não foram estatisticamente significativos<sup>30</sup>. Por outro lado, outros estudos de caso-controle apontaram diminuição do risco de câncer significativa comparando mulheres com níveis adequados e inadequados de vitamina D. Em dois trabalhos, os autores observaram que a diminuição do risco de câncer foi concentração de vitamina D – dependente, ou seja, diferentes níveis de 25 OHD promoveram diferentes graus de proteção contra o câncer de mama. E em conformidade com os resultados encontrados no presente estudo, essa redução de risco restringiu-se somente às mulheres na pós-menopausa<sup>31,32</sup>. Abbas et al. também registraram resultado semelhante, porém somente em mulheres na pré-menopausa, com redução de até 55% no risco da doença naquelas com valores de 25 OHD superiores a 60 nmol/mL ou 40 ng/mL<sup>33</sup>.

A inconsistência dos resultados desse trabalho certamente se deve a sua principal limitação, que foi o reduzido número de participantes. Em consequência disso, destaca-se o pequeno número de mulheres pré-menopausadas com relato de uso de terapia de reposição hormonal que acabou inviabilizando a ajuste da OR por essa variável nesse grupo de mulheres. É, portanto, possível que o tamanho amostral desse estudo tenha influenciado os seus resultados. Talvez diante de um maior número de participantes, os resultados pudessem ter sido mais significativos e não restritivos às mulheres na pós-menopausa com níveis suficientes de vitamina D.

Esse estudo mostrou, ainda que de forma pouco consistente, mas reforçando os resultados encontrados em outros trabalhos, a presença de associação entre níveis suficientes de 25 OHD na pós-menopausa e a menor chance de câncer de mama no climatério. Os resultados obtidos sugerem que a hipovitaminose D entre mulheres pós-menopausadas seja um fator de risco para o câncer de mama durante o climatério. Todavia, ainda são necessários mais estudos que também confirmem essa associação.

## Referências

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]. 1981. [cited 2012 Mar 31] Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
3. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(18):1427-37.
4. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:469-77.
5. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Relationship between Low Ultraviolet B Irradiance and Higher Breast Cancer Risk in 107 Countries. *The Breast Journal*. 2008;14(3):255-60.
6. Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, et al. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol*. 2009;20(2):374-8.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J of Clin Nutr*. 2007;85(6):1586-91.
8. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):640-6.
9. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2058-65.
10. Malhotra N, Mithal A, Gupta S, Shukla M, Godbole M. Effect of vitamin D supplementation on bone health parameters of healthy young Indian women. *Arch Osteoporos*. 2009;4:47-53.
11. Russo LA, Gregório LH, Lacativa PG, Marinheiro LP. Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(9):1079-87.
12. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(Suppl):491S-9S.
13. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 Receptor as a Target for Breast Cancer Prevention. *J Nutri*. 2003;133(7 Suppl):2425S-2433S.
14. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(3):265-81.
15. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidências das ações não esqueléticas da vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):110-7.

16. Colston KW, Hansen CM. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2002;9(1):45-59.
17. Chen WY, Bertone-Johnson ER, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE. Associations Between Polymorphisms in the Vitamin D Receptor and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2335-9.
18. North American Menopause Society. Menopause core curriculum study guide. 2<sup>nd</sup>. ed. Cleveland (USA): NAMS; 2002.
19. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-4.
20. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(3):437-42.
21. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):227-32.
22. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):482-8.
23. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant Sun exposure. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2007;92(6):2130-5.
24. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
25. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int. J. Cancer*. 2011;128(6):1414-24.
26. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(1):25-37.
27. Janowsky EC, Lester GE, Weinberg CR, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett PA, et al. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutr*. 1999;2(3):283-91.
28. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1581-91.
29. Freedman DM, Chang SC, Falk RT, Purdue MP, Huang WY, McCarty CA, et al. Serum Levels of Vitamin D Metabolites and Breast Cancer Risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):889-94.
30. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1991-7.
31. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer—results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29(1):93-9.
32. Crew KD, Gammon MD, Steck SE, Hershman DL, Cremers S, Dworakowski E, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(6):598-604.
33. Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer*. 2009;124(1):250-5.

# Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo no Hospital Universitário de Brasília

*Evaluation of the HER2 positivity rate and the influence of three types of breast biopsy in immunohistochemistry result in women with invasive breast cancer at the Brasília's University Hospital*

Tatiane Oliveira Borges<sup>1</sup>, Maria de Fátima Brito Vogt<sup>2</sup>, Fernanda Cristina Afonso Salum<sup>3</sup>, Carlos Marino Cabral Calvano Filho<sup>3,4</sup>, Miriam da Silva Wanderley<sup>5</sup>, Alberto Carlos Moreno Zaconeta<sup>5</sup>, João Carlos Félix Souza<sup>6</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Imunoistoquímica  
Receptor erB-2  
Biópsia percutânea  
*Biopsy core-large needle*

## Keywords

Breast neoplasms  
Immunohistochemistry  
Receptor, erB-2  
Percutaneous biopsy  
Biopsy core-large needle

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a taxa de positividade do HER2 em pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Universitário de Brasília (HUB) e verificar se o tipo de biópsia influencia no resultado da imunohistoquímica. **Métodos:** Estudo analítico, retrospectivo e descritivo, para o qual foram coletados dados de pacientes atendidas no período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2010, sendo os critérios de inclusão: carcinoma infiltrante de mama, sexo feminino e anatomopatológico realizado no HUB. Foi feita uma planilha com os resultados do HER2 da imunohistoquímica e o tipo de biópsia realizada. Os dados foram analisados pelo teste de diferença de  $\chi^2$ . **Resultados:** Foram incluídas no estudo 134 pacientes. Dessa amostra, obteve-se uma frequência de positividade para o HER2 de 13,43%, de negatividade de 82,84% e de inconclusivo (2+) de 3,73%. A biópsia feita por *core biopsy* teve uma tendência à positividade (desvio 1,32), setor à negatividade (desvio -2,29) e por mastectomia foi indiferente (desvio 0,97). **Conclusões:** Baseando-se nesse resultado, o melhor tipo de biópsia para se realizar a imunohistoquímica é a *core biopsy*. A taxa de positividade do HER2 está abaixo da literatura. Por isso, sugerimos que o material enviado para imunohistoquímica deva ser criteriosamente preparado desde a coleta. Dessa forma, muito provavelmente, serão obtidos resultados, com tumores que superexpressam o HER2, mais próximos da literatura.

## ABSTRACT

**Purpose:** To assess the rate of HER2 positivity in patients with breast cancer at Brasília's University Hospital (HUB) and to verify if the type of biopsy influences the outcome of immunohistochemistry.

Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Brasília (DF), Brasil.

<sup>1</sup>Médica residente de Mastologia do HUB – Brasília (DF), Brasil.

<sup>2</sup>Professora Doutora de Ginecologia e Mastologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB); Chefe do Serviço de Mastologia do HUB – Brasília (DF), Brasil.

<sup>3</sup>Mastologista do HUB – Brasília (DF), Brasil.

<sup>4</sup>Mastologista da Unidade de Oncologia do Hospital Sírio Libanês – Brasília (DF), Brasil.

<sup>5</sup>Professores Adjuntos da Área de Ginecologia e Obstetrícia da UnB – Brasília (DF), Brasil.

<sup>6</sup>Professor Adjunto da Faculdade de Tecnologia da UnB – Brasília (DF), Brasil.

Endereço para correspondência: Tatiane Oliveira Borges – Quadra 203, lote 3, Edifício Portal das Andorinhas, Bloco D, apto. 601 – CEP 91939-360 – Brasília (DF), Brasil – E-mail: tatioborges@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 11/07/2012. Aceito em: 06/06/2013

**Methods:** *Observational, retrospective and descriptive study. The data were collected from patients treated from January 2009 to December 2010 and the selection criteria were: female patients with invasive breast cancer and with histopathological diagnosis carried out at HUB. A spreadsheet was made with the results of HER2 immunohistochemistry and the type of biopsy realized. Data were analyzed by  $\chi^2$  difference test. Results:* The study included 134 patients. In this sample, it was observed 13.43% of HER2 positivity frequency, 82.84% of negative and 3.73% was inconclusive (2+). Biopsy done by core biopsy had a tendency to positivity (1.32 deviation), by sector to negativity (-2.29 deviation) and lumpectomy was indifferent (0.97 deviation). **Conclusions:** *Based on this result, the best type of biopsy to perform immunohistochemistry is a core biopsy. The rate of HER2 positivity is below the literature. Therefore, we suggest that the material sent for immunohistochemistry should be carefully prepared from the collection. Thus, very probably, results will be obtained, with tumors that overexpress HER2, closer to the literature.*

## Introdução

O câncer de mama é uma das neoplasias humanas mais comuns, correspondendo a 25% dos cânceres em mulheres e com grande impacto na morbidade e mortalidade feminina em todo o mundo<sup>1,2</sup>. O principal desafio em pacientes com câncer de mama é a melhor forma de avaliar essas pacientes e prever a repercussão clínica da doença para que o tratamento mais apropriado possa vir a ser utilizado<sup>2</sup>.

O receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é um importante fator prognóstico e preditivo no câncer de mama<sup>3</sup>. Esse valor prognóstico do oncogene HER2 foi descrito pela primeira vez em 1987<sup>4</sup>. O HER2 é um membro da família dos fatores de crescimento epidérmico, está localizado no cromossomo 17q12 e codifica um produto proteico de 185 kDa, um receptor transmembrana com atividade de tirosina-quinase<sup>5</sup>.

A avaliação da agressividade biológica das células tumorais pode ser usada como fator prognóstico<sup>6</sup>. O HER2 está associado à maior agressividade da doença, pior prognóstico, menor sobrevida livre de doença, rápido crescimento tumoral, aumento do risco de recorrência após cirurgia, resistência à terapia hormonal e pouca resposta à quimioterapia convencional<sup>4,7,8</sup>.

A amplificação do gene HER2 ou a superexpressão da proteína do HER2 é detectada em aproximadamente 20% dos carcinomas de mama<sup>1,4</sup>, tendo variações descritas na literatura de 15 a 30%<sup>9,10</sup>. Evidências experimentais têm mostrado que a amplificação do HER2 é um fator precoce para a tumorigênese mamária, destacando o HER2 como um alvo para tratamento<sup>11</sup>.

O resultado do HER2 tem sido usado para determinar quais pacientes com tumores primários provavelmente responderiam ao trastuzumab, um anticorpo monoclonal direcionado ao HER2<sup>2</sup>. O trastuzumab tem sido utilizado tanto para melhorar a resposta clínica da doença metastática quanto no

tratamento adjuvante nas pacientes com câncer de mama invasivo e com HER2+, como terapia adjuvante combinado ou após a quimioterapia<sup>9,12</sup>.

O mecanismo de ação do trastuzumab ainda é incerto. Existe um trabalho de revisão sistemática, com nível de evidência 2A<sup>13</sup>, defendendo a ação do trastuzumab na regulação ou na inibição da transmissão do HER2. Além disso, mostra o trastuzumab com ação antiangiogênica, inibição da divisão proteica e indução da toxicidade celular dependente de anticorpo contra as células tumorais<sup>14</sup>.

A positividade do HER2 determina a indicação da terapia alvo com o trastuzumab. Por isso, é importante o uso de métodos simples, precisos, amplamente aplicáveis e reprodutíveis para rastrear tumores com amplificação e/ou superexpressão deste gene<sup>15</sup>. Dois métodos são normalmente usados e recomendados: *fluorescent in situ hybridization* (FISH), um método quantitativo para detecção de genes amplificados, e a análise imunohistoquímica (IHQ) para a detecção de expressão proteica<sup>16</sup>.

A IHQ é oferecida na maioria dos laboratórios, e embora seja relativamente barata e de fácil execução, é susceptível a variações na fixação e processamento dos tecidos. Além disso, a IHQ tem limitações tanto na variabilidade da especificidade e sensibilidade dos anticorpos, quanto na subjetividade da interpretação dos resultados. Estes problemas são resolvidos pelo método FISH, que apesar do alto custo é um método quantitativo e permite uma melhor análise dos dados<sup>17,18</sup>.

A Sociedade Americana de Oncologistas e o Colégio de Patologistas Americanos recomendam que, no teste do HER2, as categorias devam ser claramente definidas como positivo (IHQ 3+), inconclusivo (IHQ 2+) e negativo (IHQ 0/1+). A categoria inconclusiva (2+) gera confusão quanto ao tratamento com trastuzumab, portanto requer a adição do teste de FISH<sup>19</sup>.

A importância do HER2 como marcador prognóstico, preditivo e terapêutico no câncer de mama invasivo é bem

reconhecida e, portanto, é fundamental uma avaliação acurada da presença do HER2. Os objetivos do presente estudo foram verificar a taxa de positividade do HER2 nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama no Hospital Universitário de Brasília, compará-la com a descrita na literatura e analisar se o tipo de biópsia influencia no resultado da imunohistoquímica.

## Métodos

Trata-se de um estudo analítico, retrospectivo e descritivo, para o qual foram coletados dados de pacientes atendidas no serviço de Mastologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), com diagnóstico de câncer de mama, no período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2010. Na imunohistoquímica, foram analisados o resultado do HER2 e o tipo de biópsia realizada. Cada paciente teve o teste HER2 analisado uma única vez, sendo a imunohistoquímica feita somente em um tipo de biópsia.

Foram considerados como critério de inclusão sexo feminino, anatomopatológico realizado no HUB e diagnóstico histopatológico de carcinoma infiltrante. Foram excluídas as pacientes com carcinoma *in situ*, com dados de imunohistoquímica insuficientes ou que não se enquadrassem nos critérios de inclusão.

## Amostra

A amostra foi composta por 134 biópsias de pacientes que realizaram imunohistoquímica após o diagnóstico de carcinoma mamário.

Os exames executados foram feitos a partir de três tipos de biópsia:

1. *Core biopsy* (biópsia realizada por agulha grossa, calibre 14G).
2. Setor, nódulo, quadrante, biópsia incisional ou excisional (aproximadamente 2 a 10 cm).
3. Mastectomia.

## Hipóteses

A hipótese em questão visou testar, conforme os resultados da amostra, a existência de diferenças estatisticamente significativas das proporções de positividade dos tipos de procedimentos de biópsia. Portanto, pretendeu-se concluir sobre a taxa de positividade desse exame, HER2, e conferir se o tipo de biópsia 1, 2 e 3 alteraria o resultado.

A imunohistoquímica realizada no Serviço de Anatomia Patológica do HUB utiliza como método de coloração a LSAB (Estreptavidina/Biotina). Os resultados do exame de HER2 podem ser considerados, independentemente do tipo de biópsia, como: positivo (3+), negativo (1+) e inconclusivo ou indeterminado (2+). Os símbolos (+) são para resultados positivos, (-) resultados negativos e (2+) inconclusivos. Foi feita a tentativa de se fazer o FISH nas pacientes com teste HER2

inconclusivo (2+), mas com alguns resultados insatisfatórios e como não foi possível realizar em todas as pacientes, não houve mudança no resultado.

No experimento, apurou-se a eficácia dos diferentes tipos de biópsia para o diagnóstico: 1, 2 e 3 como descritos anteriormente. Foi elaborado um banco de dados utilizando-se uma planilha do programa Excel para *Windows*<sup>®</sup>. As pacientes foram identificadas pelo número do prontuário e os dados analisados pelo teste de diferença do  $\chi^2$ <sup>20</sup>, com a intenção de se comparar as frequências esperadas de resultados positivos, negativos ou inconclusivos, com os tipos de biópsias. Era esperado que os resultados, proporcionalmente à quantidade utilizada para cada tipo de biópsia, fossem compatíveis ou iguais.

Em concordância às normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de 1996<sup>21</sup>, o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília (UnB), sob o Registro nº 101/11, em 14 de Setembro de 2011.

## Resultados

Os resultados para 134 pacientes foram 18 positivos (13,43%), 111 negativos (82,84%) e 5 (3,73%) inconclusivos (Tabela 1 e Figura 1).

A Tabela 1 mostra que entre os tipos de biópsia, 72 (53,73%) foram feitos com *core biopsy*, 30 (22,39%) por mastectomia e 32 (23,88%) por setor. Das 72 pacientes submetidas a *core biopsy*, a taxa de positividade obtida foi de 15,28%, semelhante às obtidas nas pacientes submetidas

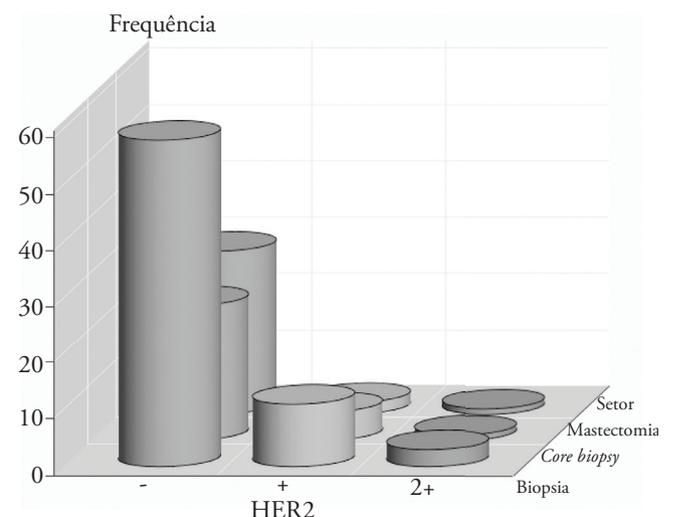


Figura 1. Distribuição do HER2 em três dimensões.

à mastectomia. Não houve diferença estatística para os casos negativos ou inconclusivos.

### Testes

Os resultados dos testes estatísticos foram conclusivos, embora no limite de significância. Eles demonstram que, na imunohistoquímica do HER2 obtida por *core biopsy*, houve tendência de positividade estatisticamente significativa.

Conforme a Tabela 2, a frequência, que atesta positividade, é de 11 na *core biopsy* na situação esperada por  $\chi^2$  (teste estatístico de confirmação de frequência) que deveria ser de 9,67. Da

mesma forma, nas situações de negatividade, a frequência foi de 58, e a esperada de 59,64, o que comprova, embora no limite de significância, que no teste em questão exista a tendência a ser positivo. No caso da biópsia realizada por setor, o resultado mostrou diferença significativa contrária à *core biopsy*. Isso significa tendência à negatividade. O resultado da mastectomia, embora com pouca aplicação e reduzida amostra, mostrou equilíbrio de proporcionalidade nas frequências.

A Figura 2 mostra os desvios e a diferença entre a frequência observada menos a frequência esperada para os resultados positivos. Essa diferença que irá compor a estatística  $\chi^2$ . A diferença

**Tabela 1.** HER2 versus biópsia

HER2	Biópsia			Total
	Core biopsy	Mastectomia	Setor	
+ Frequência	11	5	2	18
Percentual	8,21	3,73	1,49	13,43
Linha paciente	61,11	27,78	11,11	
Coluna paciente	15,28	16,67	6,25	
- Frequência	58	24	29	111
Percentual	43,28	17,91	21,64	82,84
Linha paciente	52,25	21,62	26,13	
Coluna paciente	80,56	80,00	90,63	
2+ Frequência	3	1	1	5
Percentual	2,24	0,75	0,75	3,73
Linha paciente	60,00	20,00	20,00	
Coluna paciente	4,17	3,33	3,13	
Total Frequência	72	30	32	134
Percentual	53,73	22,39	23,88	100,00

**Tabela 2.** HER2 e biópsia

HER2	Biópsia			Total
	Core biopsy	Mastectomia	Setor	
+ Frequência	11	5	2	18
Esperado	9,6716	4,0299	4,2985	
Desvio	1,3284	0,9701	-2,299	
Cell Chi-Square	0,1824	0,2336	1,2291	
Linha paciente	61,11	27,78	11,11	
Coluna paciente	15,28	16,67	6,25	
- Frequência	58	24	29	111
Esperado	59,624	24,851	26,507	
Desvio	-1,642	-0,851	2,4925	
Cell Chi-Square	0,0452	0,0291	0,2344	
Linha paciente	52,25	21,62	26,13	
Coluna paciente	80,56	80,00	90,63	
2+ Frequência	3	1	1	5
Esperado	2,6866	1,1194	1,194	
Desvio	0,3134	-0,119	-0,194	
Cell Shi-Square	0,0366	0,127	0,0315	
Linha paciente	60,00	20,00	20,00	
Coluna paciente	4,17	3,33	3,13	
Total Frequência	72	30	32	134

positiva representa o quanto a frequência observada sobrepõe à esperada, indicando tendência a resultados positivos no tipo de teste. No caso do tipo de biópsia de setor a indicação se inverte, isto é, o quanto o teste empírico deveria medir positividade e não o fez.

Nos demais casos (Figuras 3 e 4), a representação é a mesma para uma situação empírica de resultados negativos e inconclusivos, ou seja, a biópsia por setor mostrou mais valores negativos e inconclusivos que as biópsias por *core biopsy* e mastectomia.

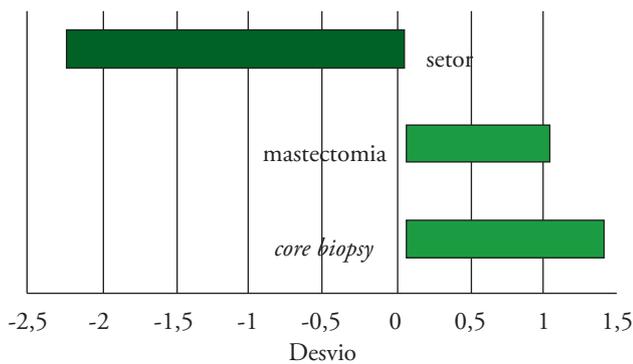


Figura 2. Desvio do valor esperado de HER2 positivo (+)

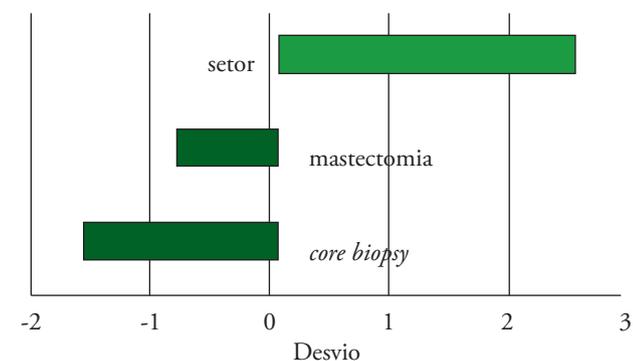


Figura 3. Desvio do valor esperado de HER2 negativo (-)

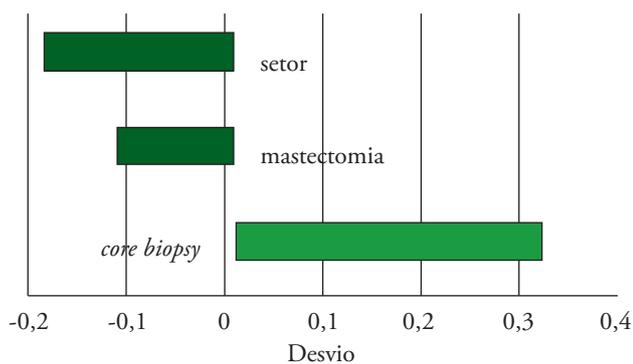


Figura 4. Desvio do valor esperado de HER2 inconclusivo (2+)

## Discussão

A expressão do HER2 ocorre entre 15 a 30% dos carcinomas invasivos de mama<sup>9,10,22</sup>. A amplificação do HER2 é um fator prognóstico individual para prever a agressividade do tumor e o benefício da terapia adjuvante. Sjogren et al.<sup>23</sup> relataram que a expressão do HER2 representa um impacto prognóstico independente de outros fatores, como o comprometimento axilar, o grau histológico, tamanho do tumor e os receptores hormonais.

O trastuzumab suprime a atividade do HER2, assim como facilita a apoptose celular. Ensaios clínicos mostram que o risco relativo de recorrência diminui em 50% quando o trastuzumab é adicionado ao regime de quimioterapia adjuvante em pacientes com HER2 positivo<sup>19</sup>.

A importância dessa pesquisa está na comparação da taxa de positividade do HER2 da literatura com a encontrada nas pacientes do HUB, analisando-se com o tipo de biópsia à qual a paciente foi submetida. Além disso, busca-se evitar o subdiagnóstico e oferecer o trastuzumab como mais uma opção terapêutica a essas pacientes.

A taxa de positividade do HER2 encontrada no presente estudo foi de 13,43%. Esse resultado está abaixo da taxa descrita na literatura, que varia em torno de 20% nos carcinomas invasivos de mama<sup>24,25</sup>. Dois trabalhos, com grau de recomendação B<sup>13</sup>, mostraram taxas maiores de positividade do HER2. Dimitrakakis et al.<sup>26</sup> realizaram uma pesquisa, em 121 pacientes, com 24,1% de taxa de positividade para o HER2. Outro estudo teve uma positividade semelhante, com superexpressão do HER2 em 21,5% das pacientes<sup>27</sup>.

Analisando-se o tipo de biópsia com o resultado do HER2, a *core biopsy* teve tendência à positividade, com desvio de 1,32, mais próxima à descrita nos estudos. A imunohistoquímica realizada a partir dos setores teve a mais baixa frequência de positividade do HER2, com desvio de -2,29. A partir dessa análise, podemos questionar se o tipo de biópsia não está influenciando no resultado do HER2.

Alguns fatores influenciam na qualidade da biópsia realizada, como o tipo de fixador utilizado, a duração da fixação (insuficiente preservação de tecido pode levar a degradação proteica e reduzir a sensibilidade da imunohistoquímica), ou o método utilizado<sup>28</sup>. A fixação deve ser feita em formol tamponado neutro a 10%, com o tempo de fixação ideal entre 6 e 48 horas. O tempo de fixação pode alterar a expressão antigênica das proteínas e uma fixação prolongada, por mais de 48 horas, pode levar a resultados falsos-negativos<sup>22</sup>.

Outro fator importante para a correta utilização do formol tamponado é a relação entre o volume da peça e o fixador, que deve ser de 1 para 20<sup>29</sup>. A *core biopsy* geralmente possui maior quantidade de fixador para o volume da peça em nosso serviço e possui o menor tempo entre a retirada da peça e a fixação. Analisando a importância desses fatores, isso representaria

uma explicação para a menor taxa de positividade do HER2 no nosso caso?

O teste do HER2 é rotineiramente realizado por imunohistoquímica pela coloração de sua proteína e/ou por FISH, que determina a amplificação gênica<sup>11</sup>. Entretanto, o *guideline* da Sociedade Americana de Oncologistas/Colégio Americano de Patologistas<sup>20</sup> conclui que aproximadamente 20% dos testes usados podem ser incorretos e imprecisos.

Um estudo realizado por Wludarski et al.<sup>1</sup> no Brasil mostra uma pobre concordância (34,2%) entre os resultados de laboratórios locais e o laboratório de referência (Consultoria em Patologia, Botucatu, SP, Brasil). Os laboratórios locais tiveram 10,9% de falsos-positivos e 2,5% de falsos-negativos. Esses dados mostram que alguns laboratórios não estão seguindo as diretrizes para o teste do HER2. Nestes casos, a paciente será submetida a um tratamento desnecessário no falso-positivo, com os potenciais de toxicidade. Já no falso-negativo, deixará de receber mais uma opção terapêutica e de controle da doença.

## Conclusão

Considerando-se a acurácia do teste do HER2 como fator importante para o tratamento das pacientes com câncer de mama, a análise da taxa de positividade do HER2 nas pacientes dessa pesquisa está abaixo da taxa descrita na literatura. Isso sugere que deva existir uma revisão desde o centro cirúrgico até a anatomia patológica, incluindo a conscientização da equipe de enfermagem, técnicos da anatomia patológica, mastologistas e patologistas. O cuidado tem que ser feito na escolha do frasco ideal para colocar a peça, no tempo entre a retirada da peça e sua fixação, na quantidade do fixador, no tempo de fixação e no preparo da peça para clivagem. A intenção é que se tenha mais diagnóstico de positividade no teste do HER2 nas pacientes candidatas ao tratamento com trastuzumab que por acaso estejam deixando de ter esse resultado.

Os resultados obtidos mostram que há, nas frequências observadas, tendência significativa, embora discreta, de positividade do teste HER2 quando a biópsia é realizada por *core biopsy*. Portanto, essa análise pode indicar, tecnicamente, que o tipo de biópsia direciona os resultados. Se a imunohistoquímica for realizada a partir da biópsia feita por *core biopsy*, serão obtidos dados sobre a taxa de positividade do HER2 mais próximos ao descrito na literatura. A confirmação de tal hipótese poderia ser aprofundada com comparações futuras dos três tipos de biópsia realizadas nos mesmos indivíduos.

## Agradecimentos

Um agradecimento especial ao mastologista do HUB, Gustavo de Castro Gouveia, que muito ensina e contribui para a

residência médica de Mastologia e para o funcionamento do serviço. À oncologista, Daniele Xavier Assad, e à patologista, Melissa Iole Da Cás Vita, pelo apoio e colaboração na pesquisa.

## Referências

1. Wludarski SCL, Lopes LF, Berto e Silva TR, Carvalho FM, Weiss LM, Bacchi CE. HER2 testing in breast carcinoma very low concordance rate between reference and local laboratories in Brazil. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011;19(2):112-8.
2. Rauser S, Marquardt C, Balluff B, Delninger SO, Albers C, Eckhard B, et al. Classification of HER2 receptor status in breast cancer tissues by MALDI imaging mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2010;9(4):1854-63.
3. Chen B, Shah S. Testing for HER2 in breast cancer: a continuing evolution. *Patholog Res Int*. 2011;2011:903202.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/new oncogenes. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
5. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37.
6. Agrawal AK, Jelen M, Rudnicki J, Grzebieniak Z, Zukrowski P, Nienartowick E. Molecular markers (c-erbB-2, p53) in breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 2008;46(4):449-55.
7. Ross JS, Fletcher JA. The HER2/neu oncogene in breast cancer: why, when and how? *Eur J Cancer*. 2000;16:170-6.
8. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koener F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(18):1260-6.
9. Minot DM, Kipp BR, Root RM, Meyer RG, Reynolds CA, Nassar A, et al. Automated cellular imaging system III for assessing HER2 status in breast cancer specimens: development of a standardized scoring method that correlates with FISH. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(1):133-8.
10. Slamon DF, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
11. Kovács A, Stenman G. HER2-testing in 538 consecutive breast cancer cases using FISH and immunohistochemistry. *Pathol Res Pract*. 2010;206(1):39-42.
12. Nishimura R, Okumura Y, Arima N. Trastuzumab monotherapy versus combination therapy for treating recurrent breast cancer: time to progression and survival. *Breast Cancer*. 2008;15(1):57-64.
13. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes – Texto Introdutório. AMB/CFM; 2008. pp 3-5 [cited 2012 Feb 27]. Available from: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/texto\\_introdutorio.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf)
14. Moasser MM. Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics. *Oncogene*. 2007;26(46):6577-92.
15. Barberis M, Pellegrini C, Cannone M, Arizzi C, Coggi G, Bosari S. Quantitative PCR and HER2 testing in breast cancer: a technical and cost-effectiveness analysis. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(4):563-70.
16. Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin). *Breast J*. 2003;9(6):452-62.
17. Francz M, Egervari K, Kardos L, Toth J, Nemes Z, Szanto J, et al. Comparison of Pathvysion and Poseidon HER2 FISH assays in measuring HER2 amplification in breast cancer: a validation study. *J Clin Pathol*. 2010;63(4):341-6.

18. Gong Y, Sweet W, Duh YJ, Greenfield L, Fang Y, Zhao J, et al. Chromogenic in situ hybridization is a reliable method for detecting HER2 gene status in breast cancer: a multicenter study using conventional scoring criteria and the new ASCO/CAP recommendations. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(4):490-7.
19. Yosepovich A, Avivi C, Bar J, Polak CS, Mardoukh C, Barshack I. Breast cancer HER2 equivocal cases: is there an alternative to FISH testing? A pilot study using two different antibodies sequentially. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(6):353-6.
20. Hair JFJ, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Análise multivariada de dados.* São Paulo: Artmed, 2009.
21. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução nº 196/96 de 14 de maio de 1996. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.
22. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(1):18-43.
23. Sjogren S, Inganas M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol.* 1988;16(2):462-9.
24. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA.* 2004;291(16):1972-7.
25. Rasmussen BB, Anderson M, Christensen IJB, Moller S. Evaluation of and quality assurance in HER2 analysis in breast carcinomas from patients registered in Danish Breast Cancer Group (DBCG) in the period of 2002-2006. A nationwide study including correlation between HER-2 status and other prognostic variables. *Acta Oncol.* 2008;47(4):784-8.
26. Dimitrakakis C, Konstadoulakis M, Messaris E, Kymionis G, Karayannis M, Panousopoulos D, et al. Molecular markers in breast cancer: can we use c-erbB-2, p53, bcl-2 and bax gene expression as prognostic factors? *Breast.* 2002;11(4):279-85.
27. Barron JJ, Cziraky MJ, Weisman T, Hicks DG. HER2 testing and subsequent trastuzumab treatment for breast cancer in a managed care environment. *Oncologist.* 2009;14(8):760-8.
28. Vanden Bempt I, Vanhentenrijk V, Drijkoningen, Wlodarska I, Vandenberghe P, De Wolf-Peeters C. Real-time reverse transcription-PCR and fluorescence in-situ hybridization are complementary to understand the mechanisms involved in HER-2/neu overexpression in human breast carcinomas. *Histopathology.* 2005;46(4):431-41.
29. Le Botlan BJ, Mechin BG, Martin GJ. Proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance spectrometry of formaldehyde in water. *Anal Chem.* 1983;55(3):587-91.

# Trombopprofilaxia em pacientes com câncer de mama com catéter totalmente implantável para quimioterapia

*Thromboprophylaxis in patients with breast cancer who underwent placement of totally implantable catheter for chemotherapy*

Esmálio Barroso de Oliveira<sup>1</sup>, Maurício Aguiar reis<sup>1</sup>, Ana Luisa de Rezende Almeida<sup>1</sup>, Ivan de Rezende Almeida<sup>1</sup>, Antônio Vinícius de Oliveira Ferreira<sup>2</sup>, Sabas Carlos Vieira<sup>3</sup>

## Descritores

Trombose venosa profunda  
Cateteres implantáveis  
Quimioterapia  
Câncer de mama

## Keywords

Deep vein thrombosis  
Implantable catheters  
Chemotherapy  
Breast cancer

## RESUMO

**Objetivos:** Determinar a ocorrência de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submeteram a colocação de cateter totalmente implantável para quimioterapia e receberam trombopprofilaxia com flaxiparina. **Métodos:** De março de 2007 a setembro de 2009, foram analisadas 69 pacientes com câncer de mama com indicação de quimioterapia venosa por seis meses ou mais e que se submeteram a colocação de cateter totalmente implantável, prospectivamente, e foi avaliada a ocorrência de trombose venosa profunda sintomática. **Resultados:** Foram incluídas 69 pacientes com média de idade de 53,9 anos, variando de 29 a 78 anos. O tempo médio de colocação foi de 22 minutos. O acesso venoso por via aberta foi realizado em 92,5% e por punção em 7,5% dos casos. As veias utilizadas na técnica aberta foram: cefálica direita (53,7%), cefálica E (35,8%), jugular externa direita (1,5%) e jugular externa E (1,5%). Por punção, as veias utilizadas foram: subclávia D (3%), subclávia E (3%) e jugular interna E (1,5%). Ocorreram apenas duas complicações: uma paciente que, após 48 h da implantação do cateter, apresentou quadro de sangramento, motivo pelo qual a flaxiparina foi suspensa; uma paciente que teve ruptura da subclávia esquerda por punção e passagem do dilatador durante tentativa de punção da veia subclávia esquerda, evoluindo com hemotórax e hemomediastino, havendo necessidade de drenagem torácica. **Conclusão:** No presente estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submeteram a colocação de cateter e receberam trombopprofilaxia com flaxiparina.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the incidence of symptomatic deep vein thrombosis in patients with breast cancer who underwent placement of totally implantable catheter for chemotherapy and received thromboprophylaxis with flaxiparina. **Methods:** From March 2007 to September 2009, 69 patients with breast cancer with indication for intravenous chemotherapy for six months or longer, who underwent placement of totally implantable catheter, were analyzed prospectively to evaluate occurrence of symptomatic deep vein thrombosis. **Results:** We included 69 patients with a mean age of 53.9 years, ranging from 29 to 78 years. The average time for placing the catheter was 22 minutes. The venous

Trabalho desenvolvido na Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>1</sup>Acadêmico(a) de Medicina da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmico de Economia da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

<sup>3</sup>Professor de Oncologia da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

Endereço para correspondência: Ana Luisa de Rezende Almeida – Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, s/n – CEP 64049-550 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: aaninha\_rezende@hotmail.com

Recebido em: 22/08/2012 Aceito em: 10/06/2013

*access by open was performed in 92.5% and by puncture in 7.5% of the cases. The veins used in the open technique were: right cephalic (53.7%), left cephalic (35.8%), right external jugular (1.5%) and left external jugular (1.5%). By puncture, the veins used were: right subclavian (3%), left subclavian (3%) and left internal jugular (1.5%). There were only two complications. One patient, after 48 hours of catheter implantation, presented bleeding, reason why flaxiparina was suspended. Another patient during attempted puncture of the left subclavian vein suffered rupture of the vein with transfixation of the dilator and developed hemomediastin and hemothorax, requiring chest drainage. Conclusion: In this study there were no cases of deep vein thrombosis in symptomatic patients with breast cancer who underwent catheter placement and received thromboprophylaxis with flaxiparina.*

## Introdução

O acesso venoso central é recomendado no tratamento de pacientes submetidos a terapia endovenosa prolongada. Desse modo, cateteres venosos centrais (CVC) de longa permanência são comumente usados em pacientes oncológicos para quimioterapia, nutrição parenteral, coleta de sangue para exames e hemotransfusão. Apesar de seus benefícios, o CVC está também associado à morbimortalidade, sendo a trombose venosa uma das complicações mais comuns. A extensão da trombose pode envolver a ponta do cateter, seu comprimento ou o vaso cateterizado no membro superior, com ou sem envolvimento das veias do pescoço ou mediastino.

Pacientes portadores de câncer têm maior risco de trombose venosa do que a população geral. A colocação de cateter venoso central aumenta ainda mais esse risco, com uma ampla variação nas taxas de incidência, de 0 até 49%<sup>1</sup>.

Quando ocorre trombose relacionada ao cateter, geralmente é necessário retirá-lo, o que determina, normalmente, um atraso na quimioterapia. Quanto maior o tempo de uso do cateter, maior é o risco de eventos trombóticos, o que justifica a retirada do cateter totalmente implantável logo após o término da quimioterapia.

Vários fatores predisponentes à trombose são apontados em pacientes oncológicos em uso de cateter central. Inicialmente, há injúria endotelial no local da inserção do cateter, predispondo à agregação plaquetária e à formação de trombos. Além disso, existe um estado de hipercoagulabilidade inerente aos pacientes com câncer devido aos fatores tumorais liberados na corrente sanguínea<sup>2</sup>. A trombose venosa aumenta em duas vezes o risco de morte para esses pacientes.

Em pacientes com câncer, o uso de tromboprofilaxia já está bem estabelecido após tratamento cirúrgico. O período de uso da anticoagulação não está definido na literatura. Em grandes cirurgias, é recomendado o uso por 30 a 40 dias<sup>3</sup>. Apesar de reduzir o risco de eventos tromboembólicos, a anticoagulação não altera a mortalidade e a taxa de infecção nos pacientes com cateter venoso central, mas diminui a morbidade<sup>2,4</sup>. Novas drogas, como o ximelagatran, precisam ser testadas nesse grupo de pacientes para se determinar o seu valor na diminuição dessas complicações<sup>4</sup>.

No presente estudo, avaliamos a ocorrência de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submetem a colocação de cateter totalmente implantável para quimioterapia e receberam tromboprofilaxia com flaxiparina.

## Métodos

Foram estudados, de forma prospectiva, 69 pacientes com câncer de mama com indicação de quimioterapia venosa por 6 meses ou mais, submetidos a colocação de CVC, no período de março de 2007 a setembro de 2009, nos hospitais São Marcos e Prontomed, em Teresina, Piauí. No momento da indução anestésica, as pacientes receberam 40 mg de flaxiparina via subcutânea na parede abdominal e foi mantida essa dose a cada 24 horas por 10 dias. As pacientes receberam um folheto explicativo para eventuais complicações, inclusive os sintomas e sinais relacionados com a trombose venosa e, no surgimento destas, o cirurgião, o mesmo em todas as cirurgias, foi contactado e as providências foram adotadas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

Os cateteres foram colocados pela técnica aberta, preferencialmente, e contralateral ao tumor de mama. A primeira opção para acesso foi a veia cefálica. Quando esta era de diâmetro inadequado para a colocação do cateter, procedia-se à dissecação da veia jugular externa. A punção era realizada quando não se conseguia o acesso por dissecação e inicialmente tentada na veia jugular interna e, como segunda opção, a veia subclávia. Todas as cirurgias foram realizadas com anestesia local associada à sedação venosa com propofol. Todas as pacientes receberam antibioticoprofilaxia com um grama de cefazolina no momento da indução anestésica. No dia seguinte à colocação dos cateteres, os pacientes recebiam alta hospitalar.

Realizou-se radioscopia no transoperatório para posicionar a ponta do cateter na veia cava superior, próximo à entrada no átrio direito. Somente foram realizadas flebografia ou ultrassonografia com doppler dos vasos da base de rotina quando as pacientes apresentavam sintomas de trombose venosa profunda.

## Resultados

A média de idade das pacientes foi de 53,9 anos, variando de 29 a 78 anos. O tempo médio de colocação foi de 22 minutos. O acesso venoso por dissecção foi realizado em 92,5% dos casos. A punção foi realizada para acesso às veias subclávias direita e esquerda e jugular interna esquerda. A veia cefálica direita (53,73% dos casos) foi a mais utilizada (Tabela 1).

O tempo médio de permanência dos cateteres foi de 200,9 dias. Todos os cateteres implantados nesta série já foram retirados.

Durante o período estudado, ocorreram apenas duas complicações. A primeira foi uma paciente que, após 48 h da implantação do cateter, apresentou quadro de sangramento, motivo pelo qual a flaxiparina foi suspensa, cessando o sangramento e sem necessidade de reoperação. A segunda foi uma paciente que teve lesão da artéria subclávia esquerda por punção e passagem do dilataador durante tentativa de punção da veia subclávia esquerda, evoluindo com hemotórax e hemomediastino, havendo necessidade de drenagem torácica. Uma arteriografia não mostrou persistência do sangramento. O cateter foi colocado na veia cefálica esquerda. Inicialmente, achou-se que esta não era adequada; no entanto, o que havia sido isolado era uma veia mais superficial. Depois, explorando-se novamente, encontrou-se a veia cefálica, sendo colocado, portanto, o cateter. Esta paciente evoluiu bem, recebendo alta no quinto dia de pós-operatório e, atualmente, encontra-se sem sequelas 13 meses após anticoagulação.

## Discussão

A quimioterapia é, cada vez mais, reconhecida como um fator de risco independente para tromboembolismo arterial e venoso em pacientes com câncer. A avaliação da incidência de tromboembolismo venoso associada com a quimioterapia é dificultada graças à interação de vários fatores, como histologia e estágio da doença, a presença da CVC, várias comorbidades e cirurgia para o câncer.

**Tabela 1.** Vias de acesso utilizadas para implante dos cateteres venosos centrais

Veias de Acessos	Dissecção	Punção %	(%)
Veia Cefálica Direita	36	0	53,73
Veia Cefálica Esquerda	24	0	35,82
Veia Jugular Externa Direita	1	0	1,49
Veia Jugular Externa Esquerda	1	0	1,49
Veia Subclávia Direita	0	2	2,99
Veia Subclávia Esquerda	0	2	2,99
Veia Jugular Interna Direita	0	0	0,00
Veia Jugular Interna Esquerda	0	1	1,49
Total	62 (92,54)	5 (7,46)	100,00%

Os cateteres totalmente implantáveis para quimioterapia são constituídos de silicone. Têm sua extremidade distal posicionada na junção da veia cava superior com o átrio direito e a proximal junto ao seu ponto de implantação subcutânea. Assim, é permitido o uso seguro e repetido desse acesso vascular no tratamento endovenoso<sup>5</sup>.

Os CVC totalmente implantáveis são um excelente meio de acesso ao sistema venoso, além de serem eficazes e estarem associados a um número cada vez menor de complicações (principalmente quando comparados aos demais cateteres venosos centrais). Apresentam menor necessidade de manipulações (aplicações de solução de heparina e curativos) e favorável aspecto estético (por serem subcutâneos), não restringindo as atividades do paciente. Uma desvantagem pequena é o custo do processo e do próprio dispositivo<sup>6,7</sup>.

As complicações mais comuns associadas aos cateteres são: infecção, hematoma, pneumotórax, obstrução do cateter, trombose venosa profunda, podendo ocorrer, ainda, fratura com migração do cateter<sup>5</sup>. Dor local ou extravasamento subcutâneo durante a utilização do dispositivo alertam para a possibilidade de oclusão ou fratura do cateter. Até certo tempo atrás, os cateteres venosos centrais não eram indicados devido à alta incidência de complicações<sup>8</sup>. Segundo Kurul, Saip e Aydin<sup>9</sup>, à medida que a equipe médica ganhava experiência, ocorria sensível redução das taxas de complicações. Dessa forma, o adequado conhecimento técnico e habilidade da equipe médica, de enfermagem e farmácia são considerados fundamentais na redução de complicações, tais como as infecciosas e trombóticas.

Trombose venosa profunda (TVP) das veias do compartimento superior do corpo é, geralmente, secundária a cateteres venosos centrais, uso de marcapasso e hipercoagulabilidade relacionada ao câncer<sup>10</sup>. As condições primárias que levam à trombose desse sítio venoso são a síndrome de Paget-Schroetter (decorrente de atividades intensas relacionadas ao membro superior) e estados de hipercoagulabilidade, como deficiências de antitrombina III, proteínas C e S; síndrome do anticorpo antifosfolípide e mutação do fator V de Leiden<sup>11,12</sup>.

Dentre as áreas de ocorrência de trombose venosa profunda, o território superior representa até 10% dos casos, sendo os acessos venosos centrais os principais responsáveis, principalmente se destinados à infusão de quimioterápicos<sup>13</sup>. Nos pacientes com diagnóstico de câncer, a tríade pró-trombótica proposta compreende: estado de hipercoagulabilidade associada à neoplasia; uso de drogas lesivas ao endotélio vascular e a presença de corpo estranho (cateter venoso central)<sup>14</sup>.

A incidência geral de trombose venosa profunda associada ao cateter no território superior varia de 0 a 26%; quando indicado para pacientes com câncer pode variar de 0 a 90%<sup>15</sup>. Os casos sintomáticos respondem por 2,6 a 16%<sup>16</sup> e as alterações trombóticas assintomáticas variam de 27 a 66%<sup>13</sup>, podendo ser avaliadas por flebografia, embora não tenha sido utilizada no presente estudo.

A patogênese associa-se a fatores relacionados ao acesso venoso e ao paciente, sendo, dessa forma, multifatorial. Em relação ao cateter, tem-se a estrutura química, o diâmetro, o número de lumens, a posição da ponta do cateter, o lado de inserção, a técnica de implantação, o uso prévio de acesso venoso central e as infecções relacionadas ao cateter. As características do paciente incluem a contagem de plaquetas, a presença e o tipo de neoplasia maligna, o protocolo de quimioterapia e os estados de hipercoagulabilidade<sup>13</sup>.

A implantação de acesso venoso central faz com que o endotélio perca sua integridade e leve à ativação de fatores pró-coagulantes e plaquetas, originando um trombo reversível em até 24 horas. O contato intermitente do cateter com o endotélio vascular pode levar à formação de trombo estável<sup>17,18</sup>.

Atualmente, em diversos centros médicos, utiliza-se a tromboprofilaxia, que são reduzidas doses de warfarina (1 mg ao dia) ou heparina de baixo peso molecular, objetivando a prevenção de trombose venosa profunda e suas complicações em pacientes com acesso venoso central. A tromboprofilaxia traz benefícios, mas também apresenta riscos, devendo o médico e sua equipe ponderar tais fatos<sup>17,18</sup>. Segundo Akl et al.<sup>4</sup>, o uso da tromboprofilaxia não apresentou resultados estatisticamente significativos na redução de TVP sintomática, na mortalidade, em sangramentos e em infecções.

A trombose venosa profunda associada a cateter venoso central geralmente é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos<sup>10,13</sup>. Os pacientes sintomáticos relatam, comumente, desconforto no ombro ou pescoço e apresentam eritema, parestesia distal, congestão de veias colaterais subcutâneas e edema no membro superior ipsilateral, estando o grau de obstrução venosa relacionado com os sinais e sintomas. Nos casos de obstrução da veia cava superior, surge edema facial, cefaléia, alterações visuais, dispnéia e vertigem<sup>10</sup>, simulando uma síndrome de veia cava superior.

O diagnóstico de trombose é realizado através de ultrassonografia duplex, doppler ultrassonografia, flebografia (ou venografia) e venografia por ressonância magnética. A flebografia é considerada o padrão-ouro. No presente estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose venosa profunda sintomática, embora o número de pacientes seja pequeno. No entanto, todas as pacientes já tiveram seus cateteres retirados. Segundo Beckers et al.<sup>18</sup>, o tempo médio de ocorrência de trombose relacionado a cateter venoso central é de 33 dias. No seu estudo, apenas 4 de 28 pacientes com cateter totalmente implantável desenvolveram trombose, em média, 91,2 dias após a implantação, variando de 8 a 305,8 dias<sup>18</sup>.

O acesso mais utilizado foi a veia cefálica direita (53,73%) por dissecação. Apesar de esse método condicionar maiores riscos de complicações precoces e infecciosas<sup>19</sup>, houve apenas duas complicações precoces e nenhuma infecciosa. Neste estudo, foram realizadas apenas cinco punções<sup>20</sup>.

Houve um caso de sangramento, após 48 horas da implantação do cateter, levando à suspensão da flaxiparina e uma ruptura da artéria subclávia esquerda, evoluindo com hemotórax e hemo-mediastino, sendo a paciente submetida a uma drenagem torácica.

A administração de flaxiparina em profilaxia de cirurgia oncológica sob anestesia geral geralmente é realizada 12 horas antes do procedimento e, nos pacientes que serão operadas sob raqui-anestesia, a administração é realizada 2 horas após o bloqueio<sup>21,22</sup>. Em pacientes que irão receber um cateter para quimioterapia, a administração se dá 2 horas antes da implantação<sup>17</sup>. No presente estudo, foi realizada a administração no momento da indução anestésica, conduta já alterada para administração antes de iniciar o procedimento, conforme é recomendado por Cunningham et al<sup>17</sup>.

Existem apenas 17 estudos randomizados comparando profilaxia e placebo em cateter<sup>23</sup>. Estudos randomizados com número suficiente de pacientes são necessários a fim de definir a questão da tromboprofilaxia em pacientes com cateter totalmente implantável para quimioterapia.

## Conclusão

No presente estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submeteram a colocação de cateter e receberam tromboprofilaxia com flaxiparina.

## Referências

1. Bergoing RM, Mertens MR, Valdés EF, Krämer SA, Alvarez ZM, Bertin CP et al. Endovascular treatment of superior vena cava syndrome. *Rev Med Chil.* 2006;134(7):827-32.
2. Morales M. Treatment of thrombotic superior vena cava syndrome. *Top Support Care Oncol.* 1997;24:12-3.
3. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with Enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
4. Akl EA, Karmath G, Yosuiço V, Kim SY, Barba M, Sperati F, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2483-92.
5. Miranda RB, Lopes JRA, Cavalcante RN, Kafajian O. Perviedade e complicações no seguimento de cateteres venosos totalmente implantáveis para quimioterapia. *J Vasc Bras.* 2008;7(4):316-20.
6. Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, Pace U, Floridi A, Cenciarelli S. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol.* 2004; 15(2):296-300
7. Hartkamp A, Boxtel AJH, Zonnenberg BA, Witteveen PO. Totally implantable venous access devices: evaluation of complications and a prospective comparative study of two different port systems. *Net J Med.* 2000;57:215-23.

8. Denny MA, Frank LR. Ventricular tachycardia secondary to port-a-cath<sup>®</sup> fracture and embolization. *J Emerg Med.* 2003;24(1):29-34.
9. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravazation injury. *Lancet Oncol.* 2002;3:684-93.
10. Joffe VH, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002; 106:1874-80.
11. Otten HMMB, Mathijssen J, Cate HT, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190-4.
12. Pak LK, Messina LM, Wakefield TW. Vein & Lymphatics. In: Way LW, Doherty GM. *Current – Diagnosis & Treatment.* 11. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 871-87.
13. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3665-75.
14. Tesselaar MET, Ouwkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2253-9.
15. Klerk CPW, Smorenburg SM, Büller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic view. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1913-21.
16. Kuriakose P, Colon-Otero G, Paz-Fumagalli R. Risk of deep venous thrombosis associated with chest versus arm central venous subcutaneous port catheters: a 5- year singleinstitution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(2 Pt 1):179-84.
17. Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters: a reappraisal of the evidence. *British Journal of Cancer.* 2006;94(2):189-94.
18. Beckers MMS, Ruven HJT, Sildenrijk CA, Prins MH, Biesma DH. Risk of thrombosis and infections of central venous catheters and totally implanted access port in patients treated for cancer. *Thrombosis Research.* 2010;125(4):318-21.
19. Treiman GS, Silberman H. Chronic venous access in patients with cancer. *Cancer.* 1993;72(3):760-5.
20. Kramer FL, Goodman J, Allen S. Thrombolytic therapy in catheter-related subclavian venous thrombosis. *Can Assoc Radiol J.* 1987;38(2):106-8.
21. Bergqvist D, Wu CL, Neal JM. Anticoagulation and neuraxial regional anesthesia: perspectives. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):163-6.
22. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):172-97.
23. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of Central Venous Catheter-Associated Thrombosis: A Meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(10):901.e1-13.

# Predição de metástase axilar no câncer de mama inicial de acordo com o subtipo imunoistoquímico

*Prediction of metastatic axillary in early breast cancer according to the immunohistochemical subtype*

Helio Rubens de Oliveira Filho<sup>1</sup>, Maria Carolina Formigoni<sup>1</sup>, Lucia Maria Martins Zuliani<sup>1</sup>, Marcia Antunes Chico de Oliveira<sup>2</sup>, Jose Roberto Filassi<sup>3</sup>, José Aristodemo Pinotti<sup>4</sup>, Edmund Chada Baracat<sup>5</sup>, Marcos Desiderio Ricci<sup>6</sup>

## Descritores

Neoplasias da Mama  
Perfilação da Expressão Gênica  
Linfadenectomia  
Imunoistoquímica  
Biópsia de Linfonodo Sentinela

## Keywords

Breast Neoplasms  
Gene Expression Profiling  
Lymph Node Excision  
Immunohistochemistry  
Sentinel Lymph Node Biopsy

## RESUMO

**Objetivos:** O *status* de envolvimento axilar é um importante fator prognóstico em pacientes com câncer de mama precoce. Se obtivermos um método para predizer o status axilar, com os benefícios da abordagem padrão — com esvaziamento axilar e biópsia de linfonodo sentinela — sem seus efeitos colaterais vamos realizar um grande avanço na avaliação e tratamento do câncer de mama precoce. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal retrospectivo com base nos prontuários de pacientes com câncer de mama invasivo, não metastático, com qualquer idade, atendidas entre 1999 e 2007 no Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Clínica José Aristodemo Pinotti, cujo estudo histopatológico e imunoistoquímico foi supervisionado por um único médico patologista. Realizamos uma subdivisão imunoistoquímica dos tumores, sendo considerado Luminal A os tumores com receptores hormonais positivos e HER 2 negativo; Luminal B os com receptores hormonais positivos e HER 2 positivo; HER 2 as pacientes com receptores hormonais negativos e HER 2 positivo e triplo negativo aquelas com receptores hormonais e HER 2 negativos. Correlacionamos esses subtipos com probabilidade de acometimento linfonodal axilar. **Resultados:** Duzentos e trinta e nove casos foram analisados. No subtipo Luminal A, a possibilidade de metástase foi maior. Essa foi a única associação que apresentou diferença estatisticamente significativa. As pacientes que possuíam tumores triplo negativos tiveram, aproximadamente, 90% menos chance de metástase linfonodal que as pacientes com tumor Luminal A. **Conclusão:** As pacientes com tumor Luminal A apresentaram, significativamente, maior probabilidade de metástase linfonodal axilar.

## ABSTRACT

**Objective:** The status of axillary involvement is a major prognostic factor in patients with early breast cancer. If we obtain a method to predict the axillary status, with the benefits of the standard approach — axillary dissection and sentinel lymph node biopsy — without its side effects we will hold a major advance in the assessment and treatment of early breast cancer. **Methods:** We conducted a

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Colaborador da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Assistente do setor de Mastologia do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Chefe do setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Professor catedrático da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Professor titular da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>6</sup>Assistente Doutor do setor de Mastologia da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

Endereço para correspondência: Marcos Desiderio Ricci – Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar – CEP 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: oncogineco@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 19/06/2013. Aceito em: 26/06/2013

*retrospective cross-sectional study based on records of patients with invasive breast cancer, non metastatic, with any age, treated between 1999 and 2007 in the Hospital das Clínicas, of the Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, and Clínica José Aristodemo Pinotti whose histopathological and immunohistochemical studies were supervised by a single pathologist. We performed an immunohistochemical subdivision of the tumors in Luminal A the tumors with hormone receptor positive and HER 2 negative, Luminal B, the hormone-receptor positive and HER 2-positive, HER2 patients with hormone receptor negative and HER 2-positive, and those with triple negative hormone receptors and HER 2 negative. Those subtypes were correlated with predicting the likelihood of axillary lymph node involvement. **Results:** Two hundred and nine cases were analyzed. In the Luminal A, the possibility of axillary metastasis was higher. That was the only combination that showed statistically significant difference. The patients who had triple-negative tumors had approximately 90% less chance of lymph node metastasis than patients with tumors Luminal A. **Conclusion:** The patients with Luminal A tumors showed a significantly association with greater likelihood of axillary lymph node metastasis.*

## Introdução

O conhecimento acerca de dados de biologia molecular e o imunoistoquímico têm sido importantes no estabelecimento da terapêutica, muitas vezes tão importante quanto os dados de estadiamento, como tamanho tumoral e *status* dos linfonodos axilares<sup>1,2</sup>. Os programas de rastreamento mamográfico têm contribuído no aumento no número de casos de câncer diagnosticados em estádios iniciais, com altas taxas de sobrevida local e livre de doença<sup>3</sup>.

Na atualidade, o tratamento cirúrgico padrão do câncer de mama pode incluir a cirurgia conservadora ou radical, com a biópsia do linfonodo sentinela ou o esvaziamento axilar<sup>4</sup>. A análise patológica do status axilar é parte importante do estadiamento nas mulheres com estágio clínico inicial. Além da biópsia do linfonodo sentinela e esvaziamento axilar, muitos métodos têm sido testados para obter a análise precisa do *status* axilar, como exame clínico, exames de imagem — ultrassonografia e PEC/CT —, com precisão inferior ao estudo anatomopatológico<sup>5-9</sup>.

A avaliação gênica dos tumores de mama tem uma enorme heterogeneidade nas apresentações do genótipo, cada um definindo um prognóstico específico. Perou et al., por meio de estudo genético por microarray contra um conjunto de clones de cDNA 456, identificaram quatro grupos moleculares diferentes primários do câncer de mama, que em estudos prospectivos mostraram resultados diferentes. Os subtipos foram Luminal A, Luminal B, HER2 e Basal-like<sup>10</sup>. Como são inviáveis para aplicação rotineira, Nielsen et al. procuraram estabelecer uma analogia entre o subtipo de câncer de mama com base na expressão gênica e seu perfil imunoistoquímico com base na análise conjunta dos receptores hormonais e expressão de HER2<sup>11</sup>. Com base nesse estudo, eles traduziram os quatro subtipos moleculares do câncer de mama em subtipos

imunoistoquímicos, utilizando o receptor de estrógeno (RE), o receptor de progesterona (RP) e 2 HER<sup>11</sup>.

O predictor ideal de metástase no linfonodo axilar deve ser de baixo custo, alta precisão, facilmente reprodutível e não causar danos ou efeitos colaterais ao paciente. Entre os métodos conhecidos para prever o envolvimento dos linfonodos axilares — dissecação axilar, biópsia de linfonodo sentinela, avaliação clínica e avaliação de métodos de imagem —, o método que melhor se adapta a essas características é uma associação de fatores prognósticos que tem uma alta precisão de previsão de envolvimento de linfonodo.

## Métodos

Realizamos um estudo transversal retrospectivo baseado na análise dos relatórios anatomopatológicos de pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo não metastático, tratadas entre 1999 e 2007. As pacientes foram tratadas na disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e na Clínica Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. Os estudos anatomopatológicos e imunoistoquímicos foram supervisionados por um único patologista.

O estudo incluiu pacientes com carcinoma ductal invasivo menores que cinco centímetros, aferido por paquímetro, e tratadas cirurgicamente por meio de excisão total do tumor e amostragem axilar por linfadenectomia ou biópsia do linfonodo sentinela. O estudo excluiu pacientes gestantes e aquelas submetidas a tratamento neoadjuvante, quimioterapia, terapia hormonal ou radioterapia.

Todos espécimes obtidos por ressecção de mama e linfadenectomia axilar ou biópsia do linfonodo sentinela foram inteiramente fixados em parafina. O RE, RP, e o HER 2 foram analisados a partir de fragmentos do tumor obtidos pelo

produto das biópsias percutâneas de diagnóstico. O método de detecção imunohistoquímica utilizando a técnica de peroxidase de biotina estreptavidina foi realizado em todos os casos. A avaliação dos resultados de imunohistoquímica foi realizada da seguinte forma: RE e RP foram considerados positivos se mais de 10% das células neoplásicas mostrou coloração na membrana, geralmente associada com a citoplasmática. Foram considerados HER 2 positivo a expressão forte (+3). O HER2 +1 foi considerado negativo, e o HER2 +2 foi submetido ao exame de FISH para definir a positividade.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o envolvimento metastático axilar. Posteriormente, cada paciente foi agrupado de acordo com o subtipo de imunohistoquímica<sup>10</sup>.

Subtipo imunohistoquímico: Luminal A (RE positivo e/ou RP positivo e HER2 negativo), Luminal B (RE positivo e/ou RP positivo e HER2 positivo), HER2 (RE e RP negativos e HER2 positivos), e Triplo Negativo (RE, RP e HER2 negativos).

Para atender os objetivos, a metástase do linfonodo foi associada com o subtipo imunohistoquímico, com uso de frequências absolutas e relativas e a presença de associação com o uso do teste  $\chi^2$  ou relação de probabilidade e foram calculados *Odds Ratios* (OR) com seus respectivos intervalos com 95% de confiança, como medida de associação.

Estudamos as associações entre o subtipo imunohistoquímico e a metástase axilar utilizando o teste de razão de probabilidade ou teste exato de Fisher. Os testes foram usados com nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do National Health Council publicadas em 1966, com base na Resolução CNS 196/96.

## Resultados

Dados sobre 239 pacientes foram analisados e capturados na forma indicada pelos critérios. Dessas pacientes, 163 (68,2%) não tinham metástase axilar e 76 (31,8%) tinham metástase axilar. Entre os casos analisados e divididos pelo subtipo imunohistoquímico, observamos uma maior prevalência do Luminal A e do Luminal B, seguido pelo Triplo Negativo e HER2 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Prevalência do subtipo imunohistoquímico

Subtipo	n (%)
Luminal A	178 (74,5)
Luminal B	33 (13,8)
Triple negative	19 (7,9)
HER2	9 (3,8)
Total	239 (100)

Observando os dados absolutos de cada subtipo, verificamos que o subtipo Luminal A tem maior probabilidade de metástase linfonodal axilar. Essa foi a única combinação que mostrou uma diferença estatisticamente significativa, com  $p < 0,013$  (OR 1,0; IC95% 0,66–2,37). Nos subtipos Luminal B (OR 1,18; IC95% 0,54–2,57), HER 2 (OR 2,59; IC95% 0,67–9,99) e Triplo Negativo (OR 0,11; IC95% 0,01–0,88) não encontramos associações estatisticamente significativas, com  $p > 0,05$ , entre o subtipo imunohistoquímico e a metástase axilar.

## Discussão

A biópsia de linfonodo sentinela representou um grande avanço cirúrgico na história do tratamento cirúrgico do câncer de mama, mas apresenta dificuldades de logística e financiamento para os países em desenvolvimento. Entre essas dificuldades tem-se o custo dos radiofármacos, a necessidade da presença de uma equipe de medicina nuclear com todo o equipamento necessário, uma equipe de patologia e elementos que permitam o exame do linfonodo durante a cirurgia.

A abordagem axilar deve ser reconsiderada em algumas situações. De acordo com Yip et al., pacientes com tumores menores que 5 cm são boas candidatas para biópsia de linfonodo sentinela, porque a probabilidade de envolvimento metastático linfonodal axilar é de aproximadamente 25%. Isso difere de pacientes com tumores maiores que 5 cm, cuja probabilidade de metástase linfonodal axilar é de cerca de 45%. Para esses pacientes, a dissecação axilar pode ser a abordagem ideal<sup>12</sup>.

Neste estudo, observamos que os linfonodos foram livres de metástase em 68,2% dos casos, corroborando a literatura que calcula valores de cerca de 70%<sup>13</sup>. Assim, observa-se que cerca de 70% dos casos de biópsia do linfonodo axilar não adiciona quaisquer informações adicionais para terapia adjuvante, além de causar alguma morbidade<sup>14-16</sup>. Além disso, na grande maioria dos pacientes com tumores de mama precoce, a metástase ocorre em um ou dois linfonodos<sup>17,18</sup>. Assim, olhamos para um grupo de pacientes que podem se beneficiar de abordagem axilar seletiva ou nenhuma biópsia axilar. Pacientes com idade superior a 50 anos têm uma baixa probabilidade de metástase linfonodal<sup>19-21</sup>. Nouh et al. concluíram que a probabilidade de metástase linfonodal é 3 vezes maior nas pacientes com 40 anos do que naquelas com mais de 60 anos<sup>19</sup>.

Nos pacientes estudados, observamos uma prevalência elevada do subtipo Luminal A (74,5%), que é consistente com a literatura<sup>22-24</sup>. Claramente, observamos neste grupo uma maior probabilidade de metástase linfonodal axilar, que pode ser resultado do maior número de pacientes neste grupo. Esses dados são consistentes com Gann et al., que revelaram que os tumores com a presença de receptores hormonais têm uma maior probabilidade de metástase linfonodal axilar<sup>25</sup>. Lee et al. demonstraram um estudo de prevalência de metástase linfonodal axilar no câncer de

mama de estágio inicial, uma maior probabilidade de metástase axilar em tumores triplo negativos<sup>23</sup>. O oposto foi demonstrado neste estudo: os tumores triplo negativos foram aqueles com a menor probabilidade de metástase linfonodal, embora o número de pacientes estudados por Lee et al.<sup>23</sup> versus aqueles neste estudo sejam semelhantes (361 e 239, respectivamente).

Cheang et al. usaram o marcador Ki67 (marcador de proliferação) como um diferencial entre a Luminal A e B (>13,25% Luminal B e <13,25% Luminal A)<sup>26</sup>. Ao analisar dados de nossos registros, descobrimos que um número significativo de pacientes não tinham esse marcador como rotina, especialmente em antigos registros, o que nos impediu de fazer tal subdivisão. Os marcadores que usamos (RE, RP e HER2) também foram utilizados e validados por outros autores<sup>22-29</sup>.

Quando se considera a perda de benefício que essas pacientes têm ao serem submetidas à dissecação axilar, estudos realizados em pacientes acima de 60 anos e com câncer de mama de estágio inicial que foram aleatoriamente selecionadas para realizar ou não a dissecação axilar concluíram que não houve diferença na sobrevida global ou sobrevivência livre de doença<sup>30,31</sup>. Uma metanálise recente demonstrou que pacientes com câncer de mama inicial e axilar negativo não têm nenhum ganho na sobrevivência quando submetidos à dissecação axilar<sup>32</sup>.

Uma hipótese que pode estar relacionada a uma maior probabilidade de metástase linfonodal é a presença do RP positivo. Numerosos estudos corroboram essa hipótese<sup>33,34</sup>. Nossa análise demonstra que pacientes com subtipo Luminal têm uma maior probabilidade de metástase axilar em comparação com o Triplo Negativo, confirmando a hipótese provável de maior probabilidade de axilar espalhados nos tumores positivos do RP.

Bevilacqua et al. realizaram um estudo para calcular a probabilidade de metástase linfonodal em pacientes com carcinoma de mama baseado nas características moleculares de tumores<sup>35</sup>. O estudo foi desenvolvido em forma de nomograma para prever o *status* do linfonodo axilar. A pesquisa que propomos, embora não desenvolvendo uma nomograma, utiliza a oncoproteína HER2, de extrema importância e preditora de prognóstico e terapia. Esse marcador não foi usado na preparação da nomograma MSKCC. Ainda outros marcadores de prognósticos têm sido usados por Bevilacqua et al., tais como tipo histológico, localização do tumor na mama, invasão vascular linfática, multifocalidade, tipo histológico e grau, e a falta de dados clínicos pode ter prejudicado este estudo.

A taxa de falsos negativos em biópsia de linfonodo sentinela é entre 5 e 12%<sup>35-37</sup>, que é alta — especialmente quando observando o trabalho do Hospital Royal Marsden<sup>20,36-38</sup>. Nesse estudo, 291 pacientes com câncer de mama operável não sofreram dissecação axilar; eles foram observados por 10 anos após um índice de recorrência axilar de 22%; 56% dos pacientes com recorrência axilar não tiveram condições de operabilidade<sup>39</sup>. Cutuli et al. sugeriram que o procedimento padrão para abordagem axilar é a dissecação axilar e que a biópsia de linfonodo sentinela é

realizada apenas em pacientes de baixo risco<sup>20</sup>. Extrapolando os dados encontrados neste trabalho, podemos concluir que as pacientes de tumor triplo negativo seriam aquelas com máximo de benefícios da biópsia de linfonodo sentinela. O grande benefício da abordagem axilar menor é a diminuição de efeitos colaterais da dissecação axilar, em que cerca de 20 a 30% dos pacientes ficam com parestesias, limitação de movimento do ombro, dor no braço ou linfedema crônica<sup>40-42</sup>.

## Conclusão

Entre pacientes com câncer de mama de estágio inicial, com base na avaliação do padrão imunoistoquímico e da metástase axilar, podemos concluir que houve associação estatisticamente significativa em relação ao subtipo Luminal A.

## Referências

- Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1907;46:1-19.
- Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer*. 1977;40:574-87.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-53.
- de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17:240-4.
- van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:31-5.
- Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1342-8.
- Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg*. 1995;82:1504-8.
- van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, et al. Lammertsma AA, Teule GJ. Determinants of diagnostic performance of [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg*. 2002;236:619-24.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.

12. Yip CH, Taib NA, Tan GH, Ng KL, Yoong BK, Choo WY. Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg.* 2009;33:54-7.
13. Capdet J, Martel P, Charitansky H, Lim YK, Ferron G, Battle L, et al. Factors predicting the sentinel node metastases in T1 breast cancer tumor: an analysis of 1416 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1245-9.
14. Helms G, Kühn T, Moser L, Rimmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection--data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:696-701.
15. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery.* 2005;138:56-63.
16. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008;26:5213-9.
17. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 1997;79:1918-22.
18. Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R, Cataliotti L, Distanto V, Cardona G, et al. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography--review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. *Eur J Cancer (1994).* 1994;30A:40-4.
19. Nouh MA, Ismail H, El-Din NH, El-Bolkainy MN. Lymph node metastasis in breast carcinoma: clinicopathological correlations in 3747 patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2004;16:50-6.
20. Cutuli B, Velten M, Martin C. Assessment of axillary lymph node involvement in small breast cancer: analysis of 893 cases. *Clin Breast Cancer.* 2001;2:59-65.
21. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, Ku NN, Berman C, Reintgen D, et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancers <1 centimeter (T1A-T1B). *Am Surg.* 1999;65:857-61.
22. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PloS Med.* 2010;7(5):e1000279.
23. Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY, Kim HK. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat.* 2010;42:30-6.
24. Reyal F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga JY, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e20297.
25. Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, et al. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol.* 2008;81:630-6.
26. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736-50.
27. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:1656-64.
28. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5367-74.
29. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-502.
30. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg.* 2005;242:1-6.
31. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24:337-44.
32. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2009;115:1613-20.
33. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol.* 1997;65:34-9.
34. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg.* 2001;71:723-8.
35. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol.* 2007;25:3670-9.
36. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg.* 1999;229:536-41.
37. Krag D. Current status of sentinel lymph node surgery for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:302-3.
38. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol.* 2000;18:2560-6.
39. McKinna F, Gothard L, Ashley S, Ebbs S, Yarnold J. Selective avoidance of lymphatic radiotherapy in the conservative management of women with early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1999;52:219-23.
40. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer.* 1995;76:1491-512.
41. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998;83:2776-81.
42. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer.* 1998;83:1362-8.

# Ressonância magnética das mamas: revisão da literatura

## *Breast magnetic resonance: review of literature*

Juliana Therezinha Fajoses Gonçalves<sup>1</sup>, Wagner Antônio Paz<sup>2</sup>, Kerstin Kapp Rangel<sup>3</sup>

### Descritores

Imagem por ressonância magnética  
Neoplasias da mama  
Neoplasias da mama/terapia  
Saúde da mulher  
Fatores de risco

### Keywords

Magnetic resonance imaging  
Breast neoplasms  
Breast neoplasms/therapy  
Woman's health  
Risk factors

### RESUMO

A ressonância magnética com contraste das mamas possui amplo papel no estudo da mama, com sensibilidade alta e indicações variadas. Seu uso no carcinoma de mama está bem documentado no *screening* de mulheres de alto risco, para detecção de carcinoma oculto da mama, doença multifocal e contralateral. Apesar de ser um exame de alto custo e não acessível em muitas cidades no Brasil, o uso da ressonância está sendo cada vez mais incorporado à rotina do mastologista.

### ABSTRACT

*Breast magnetic resonance has a wide role in the study of the breast due to its high sensitivity and varied indications. Its use in screening high-risk women for occult breast carcinoma and multifocal disease is well documented. Although it is an expensive exam and not available in many cities in Brazil, breast surgeons increasingly are incorporating magnetic resonance into their routines.*

### Introdução

A ressonância magnética das mamas (RMM) é um método complementar não invasivo da prope-dêutica mamária. Esse exame tem passado por vários avanços nas últimas décadas, possibilitando seu uso na detecção, diagnóstico e estadiamento do câncer de mama. Apesar dos avanços, seu uso ainda é restrito e controverso em algumas situações na prática diária do mastologista<sup>1</sup>. Assim como nos outros métodos de imagem, essa técnica apresenta uma significativa sobreposição de características entre as lesões benignas e malignas. Possui uma alta sensibilidade (94 a 100%) para lesões invasivas e ampla variação para lesões *in situ* (40 a 100%), e uma especificidade limitada (37 a 97%)<sup>2</sup>.

O presente artigo trata de uma revisão da literatura sobre a RMM das mamas, seu uso pelo mastologista e o panorama atual no Brasil.

### Considerações técnicas da ressonância magnética das mamas

O primeiro experimento envolvendo a ressonância nuclear magnética (RNM) foi realizado em 1939, mas somente em 1953 foram produzidos os primeiro espectrômetros de RNM do mercado. Apesar do termo ressonância magnética nuclear, este método de imagem não usa radiação ionizante.

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Instituto Mário Penna – Belo Horizonte (MG) Brasil.

<sup>1</sup>Residente de Mastologia do Instituto Mário Penna – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Chefe da Residência de Mastologia do Instituto Mário Penna – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Coordenador do Serviço de Mastologia do Instituto Mário Penna – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Kerstin Kapp Rangel – Rua Deputado Manoel Costa, 135 – CEP 30350-380 – Belo Horizonte (MG), Brasil –

E-mail: kerstinkapprangel@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 01/03/2013. Aceito em: 28/05/2013

O estudo *in vitro* com RMM para a comparação entre tecido normal e tumoral foi primeiramente realizado em 1971 por Damadian. Posteriormente, com o desenvolvimento das técnicas de imagem, foi possível realizar estudos *in vivo* na década de 80. O uso do gadolínio como contraste permitiu um grande desenvolvimento nas imagens obtidas na RMM, bem como a imagem bilateral, possibilitando uma comparação imediata e menor tempo de execução do exame.

O exame consiste na realização de uma série de imagens com alta resolução espacial e temporal, antes e após a administração de contraste intravenoso, o gadolínio. O estudo das características morfológicas e cinéticas do realce proporcionado pelo contraste é o que possibilita a identificação de uma lesão benigna, provavelmente benigna ou suspeita para malignidade. A presença e as características desse realce em uma localização mamária dependem da quantidade de vasos, da permeabilidade vascular e de alterações no tecido intersticial.

A técnica da realização da ressonância fundamenta-se em três etapas: alinhamento, excitação e radiofrequência. O alinhamento se refere à propriedade magnética de núcleos de alguns átomos, que tendem a se orientar paralelamente a um campo magnético. Por razões físicas e pela abundância, o núcleo de hidrogênio (próton) é o elemento utilizado para produzir imagens de seres biológicos. Assim, para que esses átomos sejam orientados numa certa direção, é necessário um campo magnético intenso – habitualmente cerca de 1,5 Teslas (30 mil vezes o campo magnético da terra).

A etapa seguinte é a excitação. Sabe-se que cada núcleo de hidrogênio “vibra” numa determinada frequência proporcional ao campo magnético em que está localizado. Em 1,5 Teslas, o hidrogênio tem a frequência de 63,8 MHz. O aparelho emite, então, uma onda eletromagnética nessa mesma frequência. Existe uma transferência de energia da onda emitida pelo equipamento para os átomos de hidrogênio, fenômeno conhecido como ressonância.

A terceira etapa compreende a detecção de radiofrequência. Quando os núcleos de hidrogênio recebem a energia, tornam-se instáveis. Ao retornar ao estado habitual, eles emitem ondas eletromagnéticas na mesma frequência (63,8 MHz – faixa de ondas de rádio). Então o equipamento detecta essas ondas e determina a posição no espaço e a intensidade da energia. Essa intensidade é mostrada como brilho na imagem, sendo utilizada a nomenclatura “intensidade de sinal”.

Dependendo da forma e do tempo de excitação dos átomos, as imagens poderão ser mais sensíveis a diferentes propriedades dos tecidos<sup>3</sup>. A imagem convencional de RNM das mamas é composta por imagens pré-contraste em T1 e T2. Com o sinal emitido, é possível avaliar a posição e anatomia das mamas. As axilas, fossas, parede torácica e mediastino anterior também podem ser avaliados.

Em T2 os líquidos e os edemas serão hiperintensos (imagem branca). Nessa sequência, os cistos e fibroadenomas mióides são bem visibilizados. As lesões malignas não são bem

identificadas nessa fase, sendo útil na diferenciação entre essas e as lesões benignas.

A sequência mais utilizada, no entanto, é a T1 dinâmica que é realizada em 2 etapas: uma sem contraste e outra após a injeção do gadolínio, quando são obtidas várias imagens. O pico de intensificação do contraste, nos casos de câncer de mama, ocorre cerca de 2 minutos após sua injeção, o que exige imagens rápidas, pois o tumor absorve rapidamente o contraste — fenômeno denominado “*wash out*”. A sequência dinâmica exige, portanto, a aquisição de imagens em três momentos: um antes, outro dois minutos após o contraste e um na fase final para capturar todas as possíveis intensidades de sinal.

Outro recurso que pode ser utilizado é a supressão ou saturação de gordura. Esse consiste na eliminação desse tecido na imagem, o que permite a melhor identificação de lesões isointensas próximas ao tecido gorduroso. No entanto, por necessitarem (principalmente a fase de saturação) de um maior tempo para aquisição de imagem, é difícil conciliá-la com a sequência dinâmica<sup>4</sup>.

A escolha da orientação da imagem também é importante. Para a RMM bilateral dinâmica, os cortes axial e coronal são os mais utilizados. O corte coronal tem vantagens no sentido de diminuir os artefatos. A imagem sagital bilateral é mais trabalhosa de ser obtida porque precisa de muito mais cortes para ser criada, tornando-se, portanto, inviável.

O aparelho é, na verdade, um túnel com cerca de 1,5 a 2,5 metros de comprimento e produz um ruído durante a emissão das ondas de radiofrequência e procedimento de localização do sinal. Esse ambiente é limitante para claustrofóbicos, contraindicado para alguns pacientes, como aqueles com marca-passos e clips de aneurismas<sup>5</sup>.

## Ressonância magnética das mamas

Antes de qualquer exame de imagem é mandatório que seja realizado o exame clínico da paciente. O estudo por imagem da mama é utilizado para detecção e diagnóstico de lesões, estudo clínico do câncer de mama e para avaliar a integridade de próteses mamárias. As modalidades mais utilizadas incluem a mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética nuclear. Os exames de imagem são métodos complementares e, se bem indicados e associados, podem favorecer o diagnóstico e tratamento das anormalidades e doenças das mamas melhor do que um método isolado.

A RMM das mamas é um método de imagem que tem se mostrado útil em diversos casos. A abordagem através de biópsia das lesões detectadas deve estar sempre disponível. Pode ser feita uma tentativa de localização da lesão e biópsia através do ultrassom mamário.

Se não for possível, é realizada a abordagem da lesão por meio de localização ou biópsia orientada pela ressonância magnética. O procedimento deve ser realizado rapidamente,

devido à depuração do contraste. A punção por agulha fina é limitada devido à baixa precisão e alto índice de material insuficiente (10 a 22%).

A biópsia de fragmento, ao contrário, possuiu acurácia diagnóstica de 98%. Sua limitação se deve ao grande número de lesões *in situ* e hiperplasia atípica, que têm avaliação prejudicada nesse método. A estereotaxia só pode ser realizada por abordagem lateral ou medial, com material não ferromagnético, geralmente titânio, e a confirmação da retirada da lesão não é possível devido à falta do contraste. Pode ser realizada a RMM, após cerca de um mês da cirurgia, para controle<sup>6</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado a acurácia da RMM em detectar a extensão e a presença de multicentricidade na doença maligna. A RMM possuiu, ainda, grande sensibilidade na detecção precoce do câncer de mama nas pacientes de alto risco<sup>7</sup>. O exame deve, preferencialmente, ser realizado por profissionais experientes e com boa qualidade técnica e a paciente deve sempre ser informada das limitações do método e probabilidade de achados falso-positivos<sup>8</sup>.

## O uso da ressonância magnética das mamas no screening do câncer de mama

A Sociedade Americana de Câncer (ASC) atualizou os *guidelines* para o uso de RNM em conjunto com a mamografia no *screening* do câncer de mama em 2007. Essa recomendação tem nível de evidência 2 para o uso anual da RNM somente em mulheres de alto risco para câncer de mama.

São consideradas mulheres de alto risco, as mulheres que possuem história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau com mutação no gene BRCA 1 ou BRCA2 ou que apresentam mutação genética nesses genes e as que possuem um risco estimado maior que 20 a 25% de acordo com os protocolos BRCAPRO ou outros modelos baseados em fatores familiares.

De acordo com ASC, a RMM possui alta sensibilidade nesse grupo de mulheres (71 a 100%), comparada à mamografia (16 a 40%)<sup>8</sup>. Mulheres com história na família de casos de Síndrome de Li-Fraumeni, que receberam radiação no tórax entre 10 e 30 anos, independente da história familiar, e com risco projetado de 20% estão na lista de *screening* baseada em nível de evidência<sup>9</sup>.

Essas mulheres deverão realizar RNM bilateral e é essencial que esteja disponível a biópsia guiada por RMM nesses casos, pois, na maioria das vezes, a alteração será identificada somente através desse exame<sup>4,8</sup>.

O *screening*, em geral, para pacientes com história familiar ou hereditária, é difícil. O pico de incidência do câncer de mama gira em torno dos quarenta anos de idade para mutações BRCA1. Consequentemente, o *screening* deve ser iniciado a partir dos trinta anos, idade esta em que a densidade das mamas é maior.

O diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas pode não ser conclusivo com o uso da mamografia e do ultrassom. Além disso, o carcinoma de origem familiar tende a ser biologicamente mais agressivo, o que implica em um intervalo de *screening* menor. Por último, as pacientes BRCA1 são geneticamente mais radiosensíveis, o que limita o encurtamento do intervalo do exame radiológico, devido à possibilidade de acumulação de radiação ao longo da vida. O uso da mamografia fica prejudicado por todos esses fatores, somados ao intervalo cada vez maior entre o diagnóstico de uma lesão e o *screening* mamográfico, também chamado tumor de intervalo.

Estudos prospectivos têm demonstrado a maior sensibilidade da RMM nesse segmento de mulheres, colocando-as como parte integrante dos programas que envolvem as mulheres de alto risco<sup>10</sup>.

A sensibilidade da RMM comparada à da mamografia é maior (79,5 *versus* 33,3%), no entanto, possui especificidade menor (89,8 *versus* 95%)<sup>11</sup>. Os dados da RMM, no entanto, mostram um maior número de falso-positivos, o que pode enfraquecer o papel desta nesse grupo de mulheres. A maior difusão desse método, aliada a curva de aprendizado adquirida ao longo do tempo, tem diminuído significativamente esse índice<sup>10</sup>.

A dúvida que persiste é se o diagnóstico precoce determinado pelo uso rotineiro da RMM irá ou não impactar nos índices de sobrevida livre de doença e sobrevida global<sup>10</sup>.

## Pesquisa do carcinoma oculto da mama

Anualmente, cerca de 2 a 7% dos novos carcinomas sólidos são diagnosticados primeiramente pelo sítio metastático, sem evidência do sítio primário. Desses, 5% têm como sítio metastático a axila, o que sugere a mama como sítio do carcinoma primário. Apesar da pequena incidência e do número limitado de estudos sobre o assunto, a RMM das mamas mostrou-se útil na identificação do carcinoma primário de mama, após a realização de mamografia e ultrassom de mamas sem alterações<sup>10</sup>.

Achados falso-negativos são relatos em até 30% das mamografias, índice que pode chegar a 45% em mamas densas<sup>12</sup>. A RMM negativa pode favorecer a não realização de uma mastectomia, devido à baixa taxa de falso-negativo. O método possui alta sensibilidade e baixa especificidade, o que demanda a realização de biópsia em todos os achados.

Por ser, a biópsia guiada pela RNM, uma modalidade de alto custo e não disponível em todos os centros, pode ser realizado o ultrassom e a mamografia localizados na área alterada à RMM para a tentativa de uma biópsia guiada por esses métodos<sup>10,12</sup>. Os dados relativos a estudos nessa área são poucos e a taxa de detecção do carcinoma primário de mama varia entre 36 e 86%<sup>12</sup>.

## O uso da ressonância magnética das mamas no estudo complementar de mamas com próteses mamárias

A RNM pode ser usada nas pacientes portadoras de implantes mamários para a verificação da integridade da prótese, para a delimitação de lesões tumorais próximas à prótese e para a detecção de focos adicionais<sup>10,13</sup>. Podem ser realizadas sequências prótese-específicas, que contribuem para avaliação da integridade das mesmas<sup>13</sup>. Para obtenção dessas informações é necessário que o exame seja realizado com contraste. A RMM é especialmente sensível na identificação de lesões que surgem próximas à prótese<sup>10</sup>, no entanto, existem poucos estudos específicos sobre esse tema.

## O uso da ressonância magnética das mamas no planejamento pré-operatório: extensão da doença e multicentricidade

O carcinoma invasor apresenta-se na RMM como uma massa de forma irregular e margens espiculadas ou irregulares, sendo a arquitetura interna heterogênea. O carcinoma tende a exibir forte e rápido aumento do pico do contraste: a maior intensidade de sinal é vista de 1 a 3 minutos após injeção do contraste. Alguns tipos histológicos, como o mucinoso, o medular e o lobular podem apresentar-se com padrões diferentes dos citados<sup>4</sup>.

A RMM possui como vantagem a maior sensibilidade na detecção de lesões adicionais na mama ipsilateral e na mama contralateral em comparação com a mamografia. Uma meta-análise de 19 estudos publicada por Houssumi et al. evidenciou que lesões adicionais são identificadas em 16% das pacientes e, destas, 66% confirmadas como lesões malignas à histologia. Na mama contralateral, os achados de lesões adicionais variam de 2,7 a 4,1%<sup>2</sup>.

Os achados na RMM pré-operatória podem modificar o planejamento cirúrgico em 10 a 48% dos casos. A maior vantagem identificada nos estudos sobre esse dado refere-se ao aumento da taxa de mastectomias. Embora as taxas de recorrência sejam maiores no tratamento conservador (8 a 39%) do que na mastectomia (2 a 10%), focos adicionais identificados à RMM são satisfatoriamente tratados com a radioterapia adjuvante, não sendo observado aumento de sobrevida no grupo das mastectomizadas<sup>2</sup>. As taxas de reabordagem cirúrgica nas pacientes submetidas à RMM pré-operatória, com relação àquelas que não foram submetidas ao exame, não mostraram diferenças estatisticamente relevantes<sup>14,15</sup>.

A RMM pré-operatória reduz o índice de margens comprometidas porque este método permite, através do uso do contraste, identificar as margens reais do tumor. Permite, ainda, selecionar adequadamente as pacientes que serão submetidas ao tratamento conservador ao excluir doença multifocal<sup>2</sup>.

## A ressonância nuclear magnética na avaliação da resposta pós-quimioterapia neoadjuvante

A avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante (QNA) pode ser realizada através de exame físico e imagem. O exame físico subestima a resposta patológica completa (pRC) e o uso da RMM pode ser útil ao determinar a extensão da lesão residual<sup>16</sup>.

A RMM das mamas deve ser realizada antes, durante e após a QNA, para identificar resposta precoce ao tratamento e a presença de lesão residual. Com o objetivo de evitar custos elevados e atraso no tratamento da paciente, o diagnóstico precoce da falha quimioterápica, preferencialmente após o primeiro ciclo, pode ser prontamente feito por imagens da RNM, através da presença ou ausência de resposta metabólica ao tratamento ou a não alteração no tamanho do tumor. Importantes estudos têm demonstrado ser a RMM o exame de maior acurácia na detecção de lesão residual pós-quimioterapia, em comparação aos outros exames de imagem e ao exame clínico, pois ela permite diferenciar lesão tumoral de fibrose. O resultado negativo, no entanto, não significa resposta patológica completa, pois achados de remanescente tumorais podem ser encontrados em até 30% dessas pacientes<sup>10,16</sup>. A RMM tem uma baixa sensibilidade na detecção da pRC, que é de cerca de 25%<sup>16</sup>.

## Ressonância nuclear magnética no seguimento pós-tratamento

A taxa de recorrência após a cirurgia conservadora para o tratamento do câncer de mama associado à radioterapia varia de 1 a 2% ao ano. A detecção da recorrência é feita convencionalmente através do exame físico, mamografia e ultrassonografia das mamas, mas tem se mostrado um desafio devido à dificuldade encontrada na diferenciação de área de fibrose decorrente da cirurgia e a recidiva. A RMM, nesse contexto, possui alta sensibilidade, especificidade e acurácia na distinção dos tecidos alterados pós-cirúrgicos.

A mama operada possui uma série de alterações inerentes aos processos cirúrgico e radioterápico, como edema de pele, fibrose, necrose e granulomas, que dificultam a interpretação mamográfica. O uso do contraste paramagnético na RMM tem valor imprescindível, pois o contraste, em vez de impregnar difusamente o parênquima mamário, concentra-se em áreas com alteração suspeita, mas só deve valorizado cerca de 18 meses após a radioterapia<sup>18</sup>.

## Papel atual do uso da ressonância nuclear magnética das mamas no Brasil

Apesar das dificuldades e limitações da RMM, tais como indisponibilidade na maioria dos serviços, adequação do equipamento para obtenção de imagens de melhor qualidade, baixo valor

preditivo positivo e baixa especificidade, alto custo e receio do seu uso pelos pacientes (sensação de claustro e ruído), ela é um método cada vez mais incorporado à rotina dos mastologistas brasileiros. Seu uso está bem documentado no *screening* das pacientes de alto risco para carcinoma mamário, na detecção de lesões ocultas, multifocais e contralaterais. Observando as adequadas indicações, esse exame pode ser uma ferramenta útil na propedêutica mamária, contribuindo para uma adequada avaliação e tratamento da paciente portadora de câncer de mama.

## Referências

1. Leopoldino DD, D'Ippolito G, Bezerra ASA, Gracio TS. Aspectos técnicos da ressonância magnética de mama com meio de contraste: revisão da literatura. *Radiol Bras*. 2005;38(4):287-94.
2. Duygulu G, Oktay A, Bilgen IG, Kapkaç M, Zekioglu O. The role of breast MRI in planning the surgical treatment of breast cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(5):460-7.
3. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307-18.
4. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging – Part 1. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
5. Amaro Júnior E, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(Suppl 1):2-3.
6. Camargo Junior HS, Camargo MMA, Teixeira SRC. Agulhamento por ressonância magnética – descrição da técnica. *Rev Bras Mastologia*. 2008;18(3):122-7.
7. Karellas A, Vedantham S. Breast cancer imaging: a perspective for the next decade. *Med. Phys*. 2008;35(11):4878-97.
8. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
9. Graubard BI, Freedman AN, Gail MH. Five-year and lifetime risk of breast cancer among U.S. subpopulations: implications for magnetic resonance imaging screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2430-6.
10. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging – Part 2 - Clinical applications. *Radiology*. 2007;244(3):672-91.
11. Painter TJ, Dipasco PJ, Misra S, Avisar E. Effect of magnetic resonance imaging on breast conservation therapy versus mastectomy: a review of the literature. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:1-6.
12. Ko EY, Han BK, Skin JH, Kang SS. Breast MRI for evaluating patients with metastatic axillary lymph node and initially negative mammography and sonography. *Korean J Radiol*. 2007;8(5):382-9.
13. Ojeda-Fournier H, Comstock CE. MRI for breast cancer: Current indications. *Indian J Radiol Imaging*. 2009;19(2):161-9.
14. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative mri on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol*. 2011;19(2):536-40.
15. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, Harvey I, Brown J, Drew P, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess*. 2010;14(1).
16. Chen M, Zhan WW, Han BS, Fei XC, Jin XL, Chai WM, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in predicting response to neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Med J*. 2012;125(11):1862-6.
17. Preda L, Villa G, Rizzo S, Bazzil L, Origgi D, Cassano E, et al. Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy site after conservative surgery and radiotherapy. *Breast Cancer Res*. 2006;8(5):1-9.
18. Alvares BR, Michell M. O uso da ressonância magnética na investigação do câncer mamário. *Radiol Bras*. 2003;36(6):373-8.

# Leiomiossarcoma primário de papila mamária: relato de caso

## *Primary leiomyosarcoma of the mammary papilla: report of a case*

Carla Jeronimo Fingerhut<sup>1</sup>, Juliana de Souza Santos<sup>1</sup>, Vinícius de Barros Fernandes<sup>1</sup>, Enéas Leandro Resende<sup>1</sup>, Amílcar Castro de Mattos<sup>2</sup>, Carlos Alberto Menossi<sup>3</sup>

### Descritores

Mama  
Câncer  
Leiomiossarcoma

### Keywords

Breast  
Cancer  
Leiomyosarcoma

### RESUMO

Sarcomas primários de mama são raros, sendo os leiomiossarcomas ainda menos frequentes, e deste subtipo, os que acometem a papila mamária são mais raros ainda, perfazendo menos de dez casos relatados na literatura mundial. A presente descrição relata o caso de uma paciente com nódulo doloroso e de crescimento rápido, localizado em região retroareolar da mama direita, cujo anatomopatológico de biópsia excisional continha nódulo lobulado amarelo-esbranquiçado que, microscopicamente, apresentava células epitelioides fusiformes com alta atividade proliferativa, imunorreatividade para actina de músculo liso, vimentina e desmina, e negativa para marcadores epiteliais, receptores hormonais e fator de crescimento. Com base no quadro morfológico e anatomopatológico, confirmou-se o diagnóstico de leiomiossarcoma de papila. Complementariamente foi realizada setorectomia, cujo material não apresentou sinal de neoplasia residual.

### ABSTRACT

*Primary breast sarcoma is rare, being leiomyosarcoma even less frequent, and in this group, the nipple-areola primary leiomyosarcoma is extremely rare, with less than ten cases reported in the literature. In this paper, authors describe a case of a patient with a painful, fast growing lump located in retroareolar region of the right breast with a histopathological diagnosis of a yellowish white lobulated lump with a microscopic picture showing fusiform epithelioid cells with high proliferative activity, strong positive immunohistochemical results for smooth muscle actin, vimentin and desmin and negative immunohistochemical results for epithelial markers, hormone receptors and growth factor. Based on the morphological and anatomopathological findings, the diagnosis of Nipple-areola leiomyosarcoma was confirmed. A setorectomy procedure was performed which later results didn't reveal any sign of residual neoplasia.*

Trabalho realizado no Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Médicos-residentes do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC) – Campinas(SP), Brasil.

<sup>2</sup>Patologista do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Mastologista do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC) – Campinas (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Carlos Alberto Menossi – Rua Engenheiro Paim Pamplona, 198 – CEP 13063-590 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: carlosmenossi@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 08/04/2013. Aceito em: 15/04/2013

## Introdução

Sarcomas primários de mama são extremamente raros, correspondem a menos de 0,1% de todos os tumores malignos de mama<sup>1-4</sup>. Leiomiossarcoma é o subgrupo menos comum (5 a 10%) dos sarcomas de mama<sup>1-4</sup>. Há apenas 27 relatos de caso na literatura inglesa. Leiomiossarcoma de papila-complexo areolar é ainda mais raro. O caso relatado trata de uma paciente com nodulação retroareolar, com diagnóstico confirmado de leiomiossarcoma de papila.

## Relato do caso

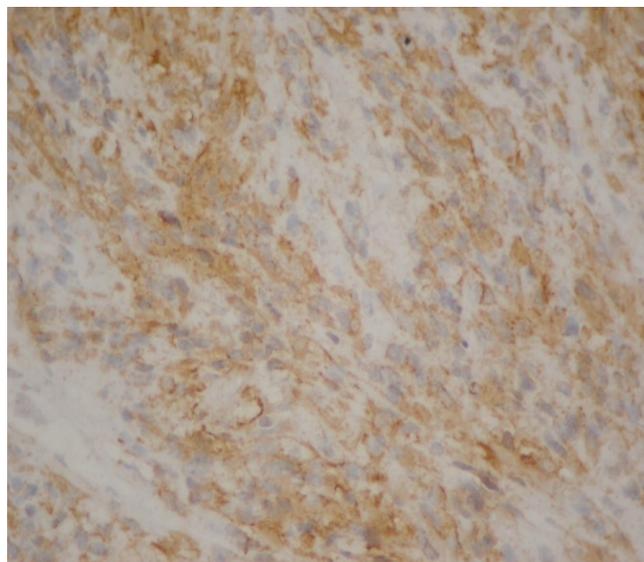
SAPJ, 44 anos, sexo feminino, branca, gesta II para II, com antecedente de mamoplastia redutora, sem antecedentes familiares de câncer. Procurou atendimento devido a nódulo de crescimento rápido em mama direita. Ao exame físico apresentava cicatriz de mamoplastia bilateralmente e nódulo palpável em região retroareolar da mama direita, de consistência fibroelástica, bordas lisas e regulares, móvel, medindo cerca de 1,5 cm de diâmetro, doloroso à palpação, linfonodos axilares livres e ausência de descarga papilar. A ultrassonografia de mama direita apresentava imagem nodular hipoeoica, contornos definidos e delimitados, levemente heterogênea, medindo 2,3x1,4 cm em interquadrantes externos (9 h), retroareolar, distando 0,2 cm da superfície da pele, sem vascularização ao Doppler colorido. Segundo laudo, tratava-se de nódulo sólido em mama direita, com características ecográficas de benignidade.

Realizada nodulectomia, cujo exame anatomopatológico evidenciou a presença de leiomiossarcoma predominantemente de grau I, com margens cirúrgicas comprometidas. Realizada ampliação das margens (setorectomia), cujo exame microscópico certificava a ausência de neoplasia residual.

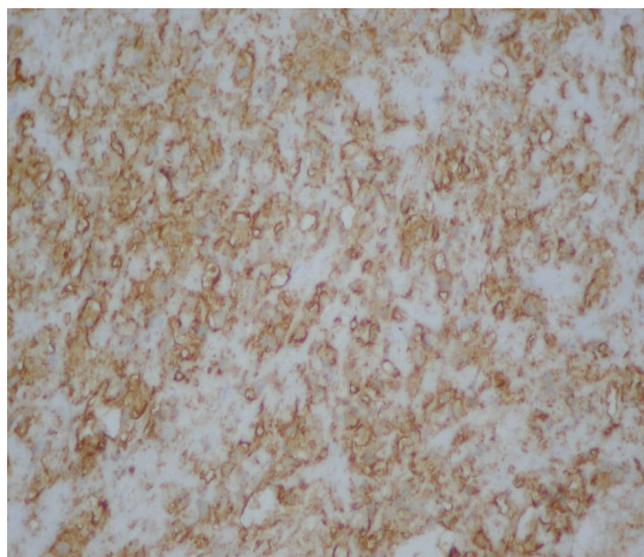
O exame macroscópico do espécime retirado no primeiro procedimento consistia de nódulo de mama pesando 5 g, medindo 3,5x2,5x1,0 cm, com superfície externa amarelo-esbranquiçada, bocelada. Aos cortes, notava-se tecido sólido, fasciculado, amarelo-esbranquiçado rente a todas as margens cirúrgicas. A descrição microscópica apresentava cortes histológicos corados em hematoxilina/eosina, os quais revelaram feixes interconectantes de células alongadas, eosinofílicas, não rabdoídes, desprovidas de áreas estriadas fibrilares, contendo núcleos igualmente alongados, por vezes com citoplasma vacuolado, com cromatina granulosa ou, eventualmente, mais densa. Foram contadas três mitoses em dez campos de maior aumento (CMA). O estudo imuno-histoquímico revelava positividade das células neoplásicas para actina alfa de músculo liso (clone 1A4, DAKO, diluição 1:200) (Figura 1), desmina (clone D33, DAKO, diluição 1:200) (Figura 2), vimentina (clone 3B4, DAKO, diluição 1:2000) (Figura 3) com nítida visualização de feixes alongados, contendo células também alongadas, mas com distribuição por vezes mais

irregular (estoriforme) “ao acaso” do que o que parecia ser visto na microscopia óptica convencional. Vale acrescentar que a positividade para os marcadores musculares e de filamentos intermediários descritos foi intensa e difusamente positiva. As células neoplásicas eram negativas para HHF-35, AE1/AE3, proteína S-100, CD34 e CD 117/C-Kit. Foi encontrada alta atividade proliferativa celular com positividade em 20-25% das células neoplásicas para o marcador monoclonal Ki-67 (Clone Mib-1, DAKO, diluição 1:150).

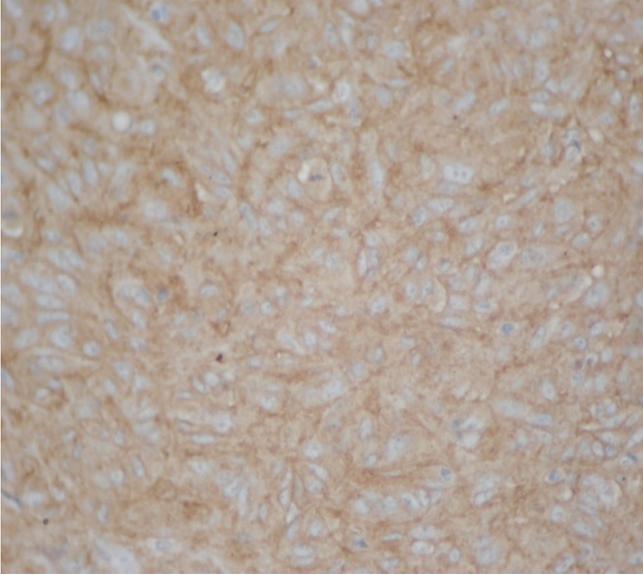
Estes achados imuno-histoquímicos, associados ao quadro morfológico, são fortemente indicativos de leiomiossarcoma, desfavorecendo o diagnóstico diferencial de outros sarcomas de partes moles, bem como carcinomas ou tumores de histogênese combinada ou ainda metaplásica (carcinomas sarcomatoides ou carcinosarcomas).



**Figura 1.** Actina de músculo liso: a nítida imunomarcagem revela células predominantemente fusiformes alongadas



**Figura 2.** Desmina: nesta amostra há uma distribuição celular “ao acaso”, observada nas células positivas para este marcador muscular



**Figura 3.** Vimentina: a marcação para este filamento intermediário revelou-se difusamente positiva

## Discussão

Sarcomas de mama são raros, representando 0,2 a 1% de todas as doenças malignas mamárias<sup>1-4</sup>. São tumores originários do mesênquima primitivo. Metastatizam, geralmente, por via hematogênica (pulmão, osso, fígado), sendo raro o comprometimento linfonodal<sup>4</sup>.

Quando linfonodos metastáticos estão presentes, o diagnóstico de carcinoma metaplásico deve ser sempre considerado na presença de uma neoplasia de células fusiformes<sup>1</sup>.

Os sítios primários mais comuns do leiomiossarcoma são: o útero, o retroperitônio, tecido subcutâneo e o trato gastrointestinal<sup>2</sup>. Na mama, surge principalmente na região da papila<sup>3</sup>.

A taxa mitótica e o estágio clínico são os únicos fatores prognósticos confiáveis que têm influência na sobrevida e recidiva<sup>3</sup>. No nosso caso, o número de mitoses encontrado é relativamente baixo, já que há dados que descrevem variações entre 2 e 29 mitoses em 10 CMA<sup>5</sup>.

O esvaziamento axilar não é recomendado, uma vez que nenhum dos casos relatados na literatura apresentou metástase linfonodal<sup>3</sup>.

O leiomiossarcoma da mama parece ter um comportamento biológico menos agressivo que os sarcomas da mama em geral e alguns tipos específicos, tal como o rabiomiossarcoma<sup>4</sup>. Daí a necessidade de relato de aspectos morfológicos do tipo específico do sarcoma definindo o seu diagnóstico<sup>4</sup>. A avaliação da necrose tumoral, a diferenciação tumoral e a contagem de mitoses, desenvolvidas pela Federação Francesa de Centrais do Câncer, embora possam ser melhoradas, já promovem informações prognósticas confiáveis em relação aos sarcomas<sup>4</sup>. O prognóstico é difícil de determinar na histopatologia, embora a invasão local e o grau de atipias celulares pareçam ter algum valor preditivo, ao passo que o tamanho do tumor e atividade mitótica se correlacionam menos com o resultado<sup>4</sup>. O tamanho parece não interferir no prognóstico, pois encontraram-se neoplasmas de 1 a 5 cm que tiveram recorrência, e outro, de 9 cm de diâmetro, onde não houve recorrência<sup>4</sup>. Porém, quando esta ocorre, parece ser local, mesmo após anos de excisão, não piorando a sobrevida<sup>4</sup>. Houve um caso mostrando metástase para fígado após 15 anos de ressecção da neoplasia primária<sup>4</sup>. Quando metastático, a via de disseminação é hematogênica, sendo sítios secundários fígado, pulmão, ossos e, menos frequentemente, o cérebro<sup>4</sup>.

O relato desse tipo de patologia é importante para orientar o planejamento terapêutico, bem como rastrear e identificar possíveis complicações do subdiagnóstico e oferecer o tratamento mais adequado para essa patologia tão rara.

## Referências

1. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer*. 2004;91(2):237-41.
2. Wong LC, Huang PC, Luh SP, Huang CS. Primary leiomyosarcoma of the nipple-areola complex: report of a case and review of literature. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(2):109-13.
3. Székely E, Madaras L, Kulka J, Járny B, Nagy L. Leiomyosarcoma of the female breast. *Pathol Oncol Res*. 2001;7(2):151-3.
4. Assis JO, Pimentel ACA, Cintra ACFC, Scardini R. Leiomiossarcoma de mama: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(4):255-8.
5. Rosen PP. *Rosen's breast pathology*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 902-4.

# INSTRUÇÕES AOS AUTORES

## Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Mastologia (Rev Bras Mastologia) – ISSN 0140-8058 é o órgão de publicação científica da Sociedade Brasileira de Mastologia e se propõe a divulgar artigos que contribuam para o aperfeiçoamento e o desenvolvimento da prática, da pesquisa e do ensino da Mastologia e de especialidades afins. Todos os manuscritos, após aprovação pelos Editores serão avaliados por dois ou três revisores qualificados (peer review), sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou que não se enquadrem na política editorial da revista serão rejeitados não cabendo recurso. Os comentários dos revisores serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativa de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores, os manuscritos serão encaminhados para publicação. O manuscrito aceito para publicação passará a ser propriedade da Revista e não poderá ser editado, total ou parcialmente, por qualquer outro meio de divulgação, sem a prévia autorização por escrito emitida pelo Editor Chefe.

Todas as pesquisas, tanto as clínicas, como as experimentais, devem ter sido executadas de acordo com a *Declaração de Helsinque* (1996). Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96).

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

Os artigos publicados na Revista Brasileira de Mastologia seguem os requisitos uniformes proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualizado em outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>

## Apresentação e submissão dos manuscritos

Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês.

A Revista Brasileira de Mastologia recebe para publicação as seguintes categorias de manuscritos: Artigo Original, Artigo de Revisão, Artigo de Atualização, Relatos de Caso, Cartas e Editoriais.

**Artigo Original:** descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de 5]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação. Todos manuscritos devem apresentar: Título em português/inglês, Resumo estruturado, Palavras-chave, Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

**Artigo de Revisão:** Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre determinado assunto, de modo a conter uma análise comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa e devendo conter conclusões. Devem ser descritos os procedimentos adotados para a revisão, bem como as estratégias de busca, seleção e avaliação dos artigos, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Sua extensão máxima deve ser de 4.000 palavras e o número máximo de referências bibliográficas de 40. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pelo Editor Chefe e Editores Associados. Os artigos desta categoria são habitualmente encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. O número de autores das revisões poderá variar entre um e três, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Deve apresentar Título, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos) e Referências. As instruções gerais para figuras, tabelas e referências são as mesmas dos artigos originais.

**Artigo de Atualização:** Revisões do estado-da-arte sobre determinado tema, escrito por especialista a convite dos Editores. Deve ter: Resumo, Palavras-chave, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências

**Relato de Caso:** São manuscritos relatando casos clínicos inéditos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Devem observar a estrutura: Introdução, Relato do caso (com descrição do paciente, resultados de exames clínicos, seguimento, diagnóstico), Discussão (com dados de semelhança na literatura) e Conclusão. Devem apresentar: Resumo (não estruturado), Palavras-chave, Título em Inglês, Abstract (não estruturado) e Keywords e no máximo 20 Referências

**Cartas ao Editor:** têm por objetivo comentar ou discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Serão publicadas a critério dos Editores, com a respectiva réplica quando pertinente. Não devem ultrapassar 600 palavras e 5 referências

**Editorial:** escritos a convite, apresentando comentários de trabalhos relevantes da própria revista, pesquisas importantes publicadas ou comunicações dos editores de interesse para a especialidade.

## Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre 10 e 12 palavras, sem considerar artigos e preposições. O título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- nome completo de cada autor, sem abreviaturas;
- indicação do grau acadêmico e afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante;

- indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

**Resumo e Descritores:** Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusões), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações e Nota Prévia, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DECS – Descritores em ciências da Saúde – disponível no endereço eletrônico <http://www.decs.bvs.br>

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deverá ser numérica e seqüencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos.

As normas a serem seguidas foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* disponível também para consulta no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

## Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez em que forem mencionadas no texto.

## Resumo

O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos deverão ter resumo em português ou espanhol e em inglês (*abstract*), entre 150 e 250 palavras. Para os Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais categorias, o formato dos resumos pode ser o narrativo, mas preferencialmente com as mesmas informações. Não devem conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS – [www.bireme.br](http://www.bireme.br)), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o “Abstract”. Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrirem a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

## Introdução

Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

## Métodos

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não, etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

## Resultados

Deve se limitar a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações e comparações. Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras.

## Discussão

Deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, realçando as informações novas e originais obtidas na investigação. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. A Discussão

deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

## Agradecimentos

Devem ser incluídas colaborações de pessoas, instituições ou agradecimento por apoio financeiro, auxílios técnicos, que mereçam reconhecimento, mas não justifica a inclusão como autor.

## Referências

As referências devem ser listadas ao final do artigo, numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver (consultar: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" [[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)]). Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou "in press" indicando-se o periódico, volume e ano.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al. Exemplos:

### Artigos de Periódicos ou Revistas:

Del Giglio A, Pinhal MA. Perfilamento genético no câncer de mama: uma breve revisão para o mastologista. Rev Bras Mastologia. 2005;15(1):45-50.

### Livros:

Montoro AF. Mastologia. São Paulo: Sarvier, 1984.

### Capítulos de Livro:

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. Chapter 39, Multifetal gestation. p. 911-43.

### Com autoria:

Von Hoff DD, Hanauske AR. Preclinical and early clinical development of new anticancer agents. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. editors. Holland-Frei cancer medicine. 7th ed. Hamilton (ON): BC Decker Inc.; 2006. p. 600-16.

### Dissertações e Teses:

Steinmacher DI. Avaliação da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático na propedêutica de lesões palpáveis e não palpáveis da mama [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2005.

### Publicações eletrônicas

Henrique MA, Cosiski MHR. Mammographic density as risk factor for breast cancer. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2007[cited 2008 Feb 27]; 29(10):493-6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032007001000001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001000001&lng=en&nrm=iso). DOI: 10.1590/S0100-72032007001000001

**Tabelas e Figuras:** A apresentação desse material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e

figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word® e as demais em arquivos Microsoft Excel®, Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizadas nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

**Legendas:** Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto.

**Abreviaturas e Siglas:** Devem ser precedidas do nome completo quando citada pela primeira vez no texto. Nas tabelas, figuras devem ser conter seu significado abaixo da tabela.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto digitado no programa "Word for Windows, com espaço duplo, com letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). Deve ser submetido eletronicamente por meio do endereço: [revistabrasileirademastologia@gmail.com](mailto:revistabrasileirademastologia@gmail.com)

A Revista Brasileira de Mastologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

## Submissão do manuscrito

O manuscrito enviado deverá ser acompanhado de carta assinada por todos os autores, autorizando sua publicação, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico.

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do manuscrito e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (1) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (2) redação ou revisão do manuscrito de forma intelectualmente importante e, (3) aprovação final da versão a ser publicada. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder seis.

### Deverão ser enviados ainda:

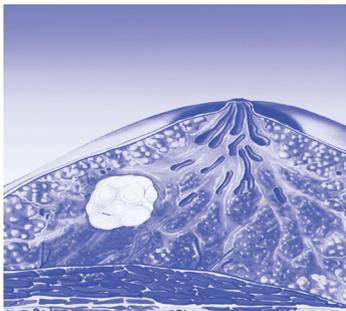
- Declaração de Conflito de Interesses, quanto pertinente, A Declaração de Conflito de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.
- Certificado de Aprovação do Trabalho pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em que o mesmo foi realizado.
- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa.
- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado. Os trabalhos deverão ser submetidos por meio do endereço eletrônico: [revistabrasileirademastologia@gmail.com](mailto:revistabrasileirademastologia@gmail.com)

# INTRABEAM®

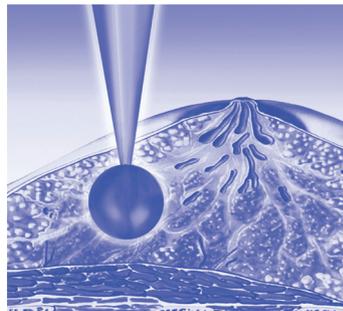


## Revolução no tratamento de radioterapia contra câncer de mama

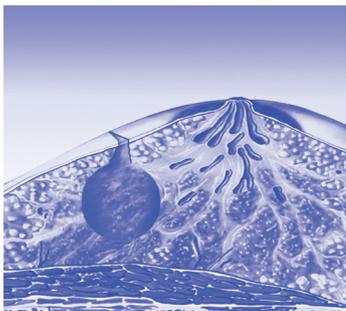
Tratamento durante a cirurgia



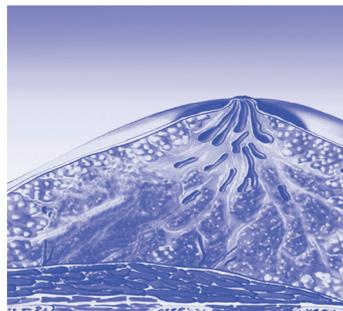
1. A posição do tumor é determinada



3. A ponta do aplicador INTRABEAM® é posicionada na área onde o tumor estava localizado



2. O tumor é cirurgicamente removido



4. O aplicador é removido e a incisão é fechada



0800 770 5556  
[www.meditec.zeiss.com](http://www.meditec.zeiss.com)

Reg. ANVISA no 10332030048 ©Carl Zeiss Junho/2013



We make it visible.



# EU AMO MEUS PEITOS

Essas mulheres não têm vergonha de se prevenir contra o câncer de mama.

Procure o mastologista e faça a mamografia. Esse é um direito da mulher a partir dos 40 anos.

**Cuidar da saúde é questão de cidadania.**



Sociedade Brasileira de Mastologia



Participe do XVII Congresso  
Brasileiro de Mastologia 2013  
e tenha acesso à **Biblioteca Virtual**  
da AMMG.

Saiba mais no nosso site:  
[www.cancerdemama2013.com.br](http://www.cancerdemama2013.com.br)



**XVII** CONGRESSO  
BRASILEIRO DE  
**Mastologia**

*Belo Horizonte - 2013*

CÂNCER DE MAMA: NA DIREÇÃO DE  
UMA ABORDAGEM PERSONALIZADA

## Temas Principais

Cirurgia Oncoplástica • Integração entre Perfis de  
Expressão Gênica e a Prática Clínica • Nova Classificação  
Molecular • Novas Fronteiras do Tratamento Sistêmico  
• Controvérsias e Atualidades em Câncer de Mama •  
Radiologia Mamária

Apoio:



Realização:



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

Patrocinadores:



16 a 19 de outubro - Minascentro - Belo Horizonte/MG